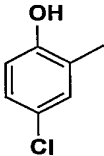
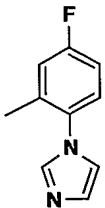
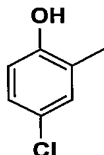
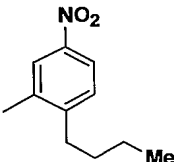
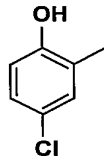
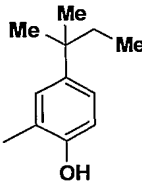
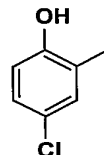
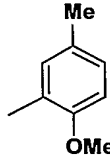
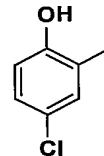
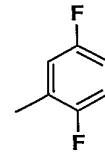
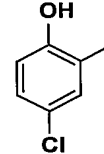
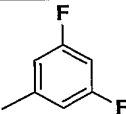
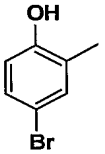
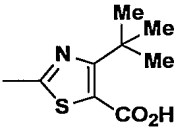
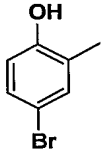
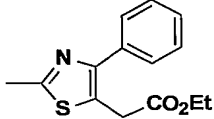
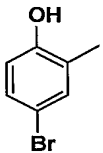
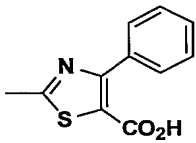
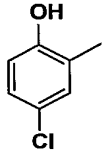
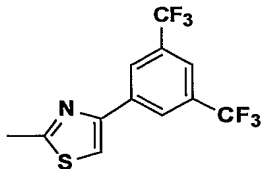
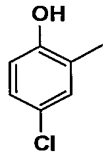
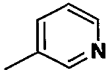
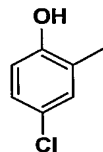
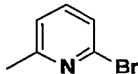
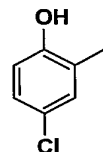
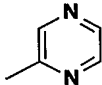
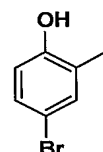
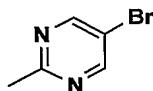
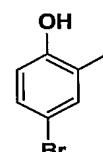
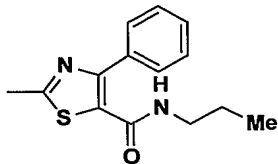
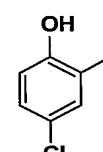
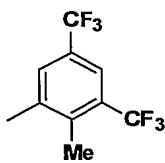
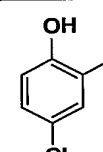
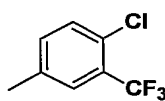
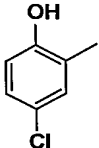
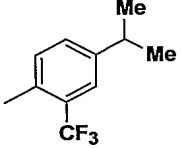
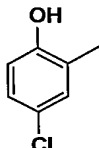
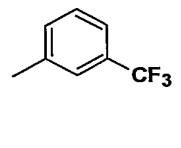
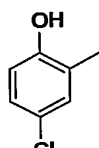
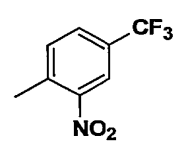
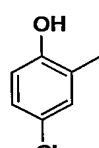
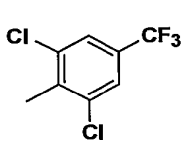
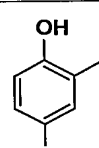
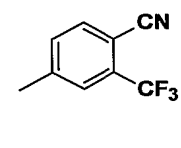
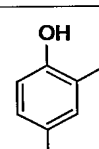
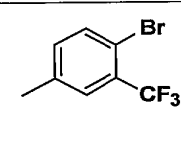
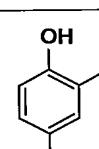
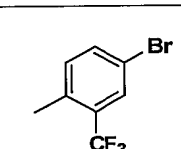
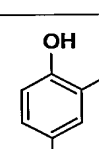
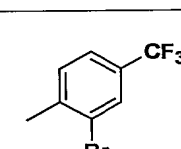
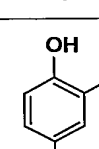
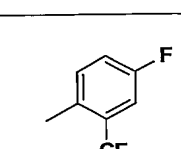
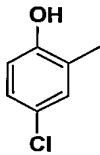
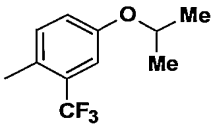
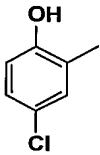
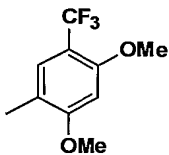
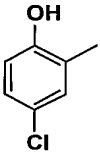
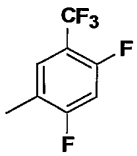
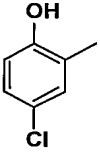
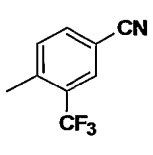
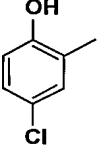
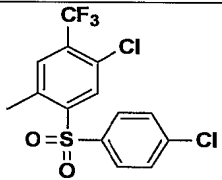
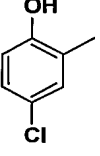
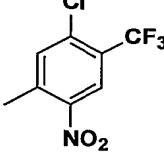
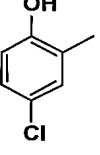
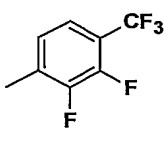
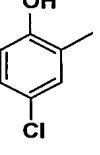
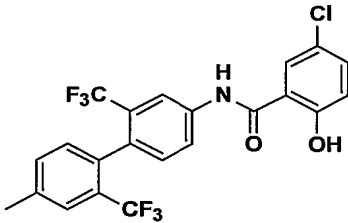
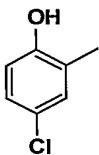
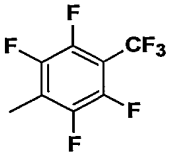
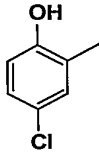
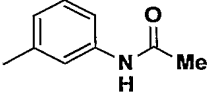
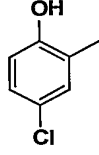
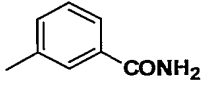
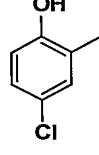
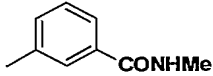
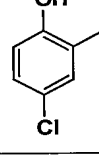
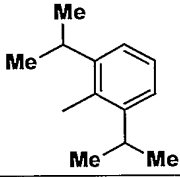
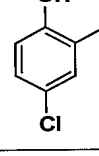
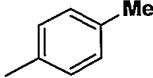
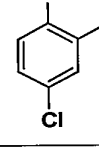
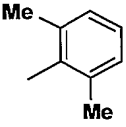
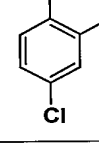
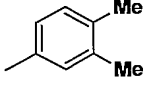
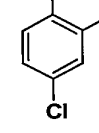
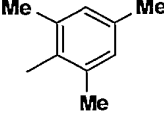


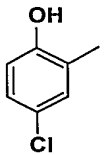
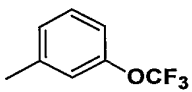
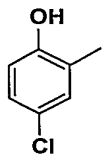
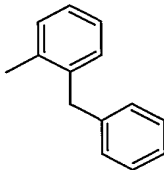
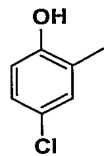
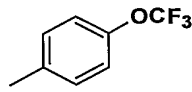
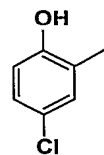
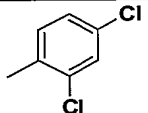
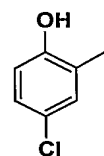
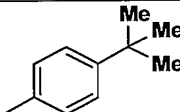
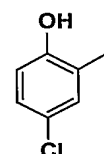
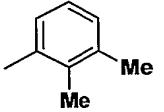
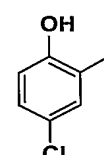
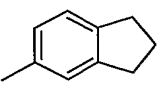
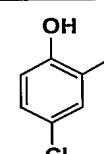
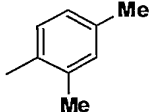
3 8 6		
3 8 7		
3 8 8		
3 8 9		
3 9 0		
3 9 1		
3 9 2		
3 9 3		

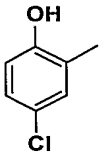
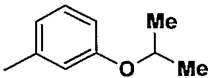
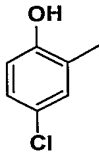
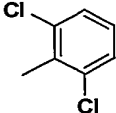
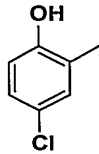
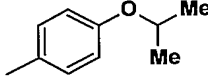
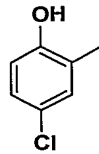
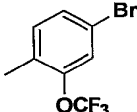
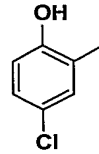
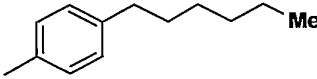
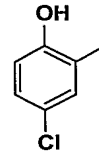
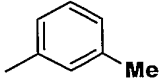
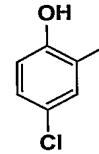
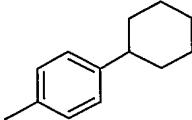
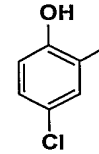
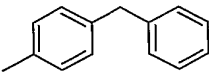
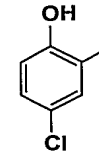
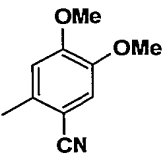
3 9 4		
3 9 5		
3 9 6		
3 9 7		
3 9 8		
3 9 9		
4 0 0		
4 0 1		
4 0 2		

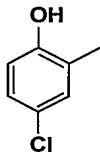
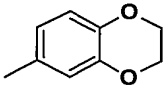
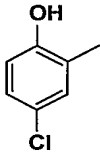
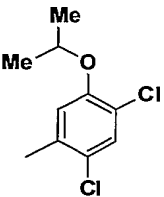
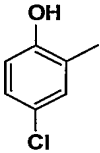
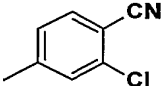
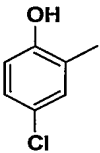
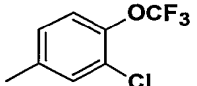
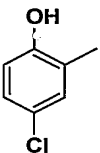
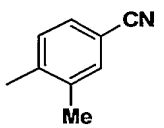
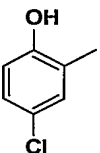
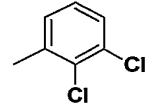
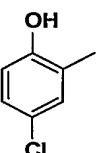
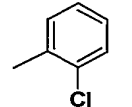
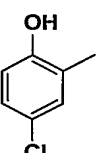
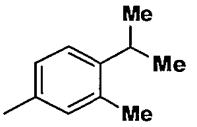
4 0 3		
4 0 4		
4 0 5		
4 0 6		
4 0 7		
4 0 8		
4 0 9		
4 1 0		
4 1 1		

4 1 2		
4 1 3		
4 1 4		
4 1 5		
4 1 6		
4 1 7		
4 1 8		
4 1 9		

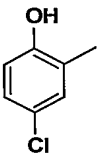
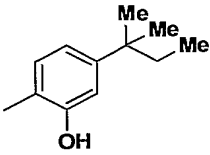
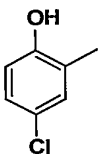
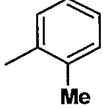
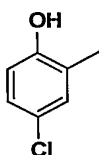
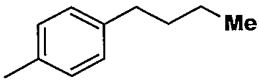
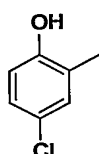
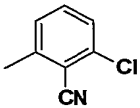
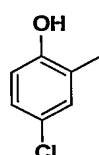
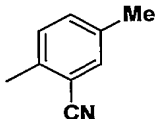
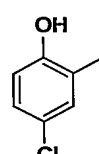
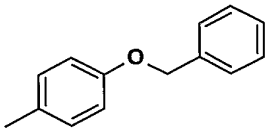
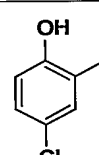
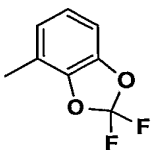
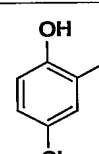
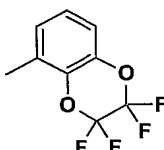
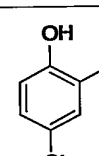
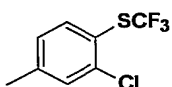
4 2 0		
4 2 1		
4 2 2		
4 2 3		
4 2 4		
4 2 5		
4 2 6		
4 2 7		
4 2 8		

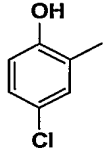
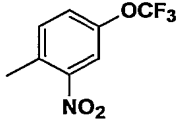
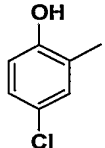
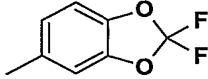
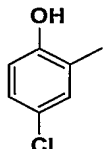
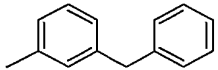
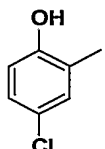
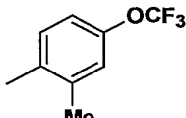
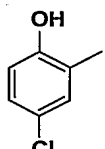
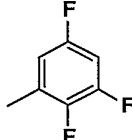
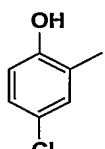
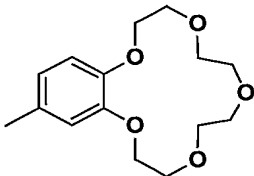
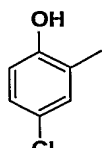
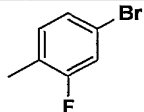
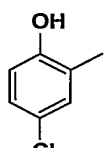
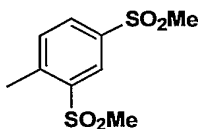
4 2 9		
4 3 0		
4 3 1		
4 3 2		
4 3 4		
4 3 4		
4 3 5		
4 3 6		

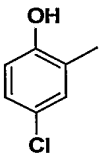
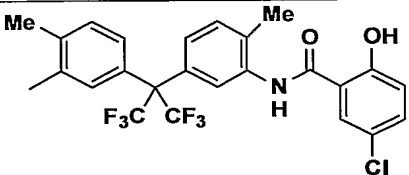
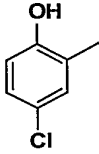
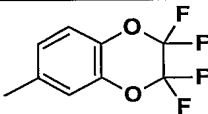
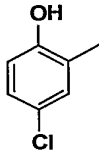
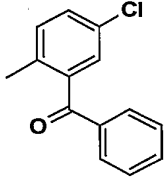
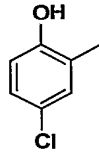
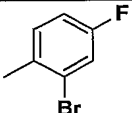
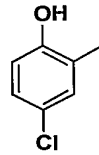
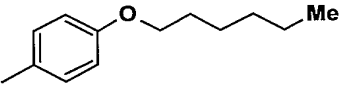
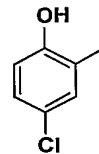
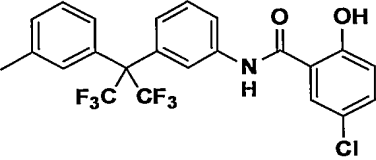
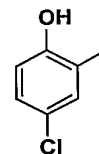
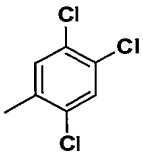
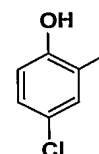
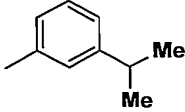
4 3 7		
4 3 8		
4 3 9		
4 4 0		
4 4 1		
4 4 2		
4 4 3		
4 4 4		
4 4 5		

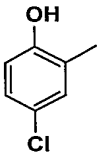
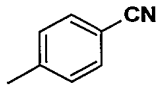
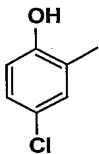
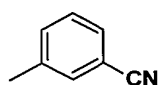
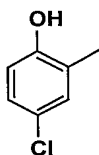
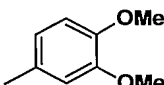
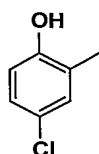
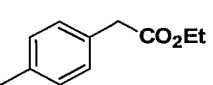
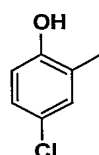
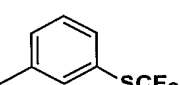
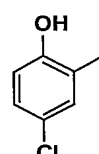
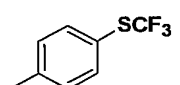
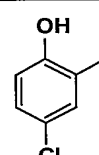
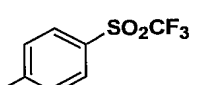
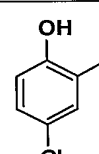
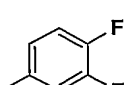
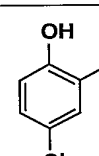
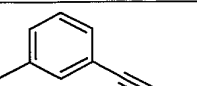
4 4 6		
4 4 7		
4 4 8		
4 4 9		
4 5 0		
4 5 1		
4 5 2		
4 5 3		

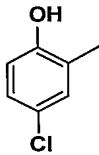
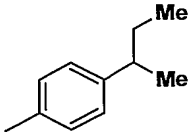
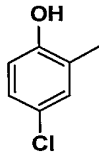
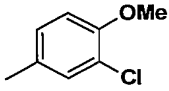
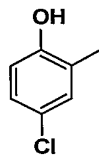
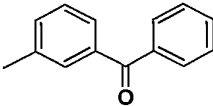
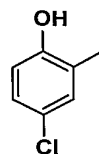
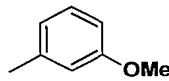
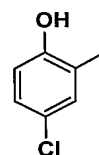
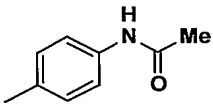
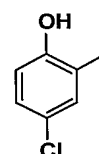
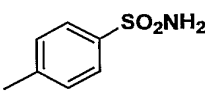
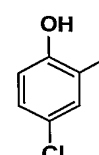
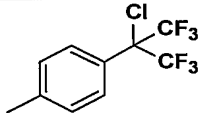
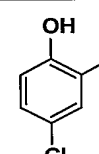
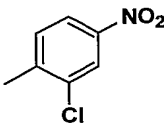
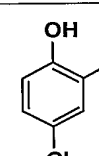
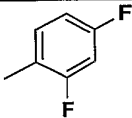


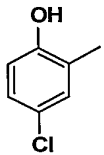
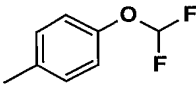
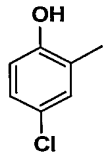
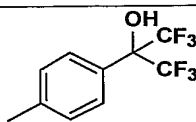
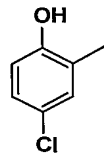
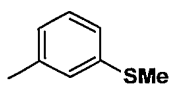
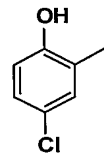
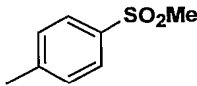
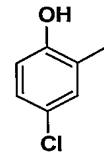
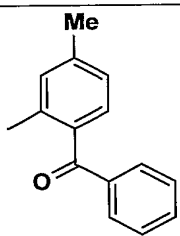
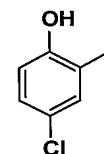
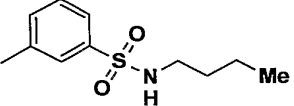
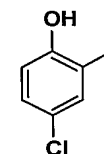
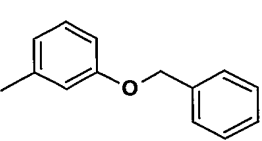
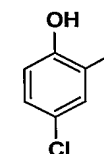
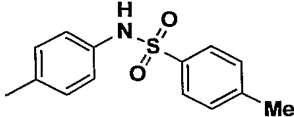
4 5 4		
4 5 5		
4 5 6		
4 5 7		
4 5 8		
4 5 9		
4 6 0		
4 6 1		
4 6 2		

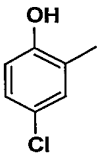
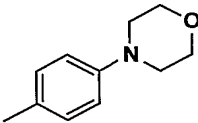
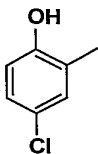
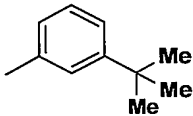
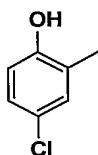
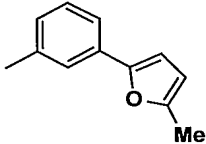
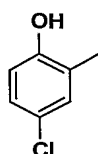
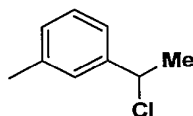
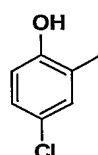
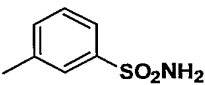
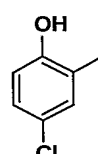
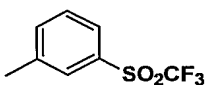
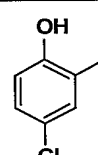
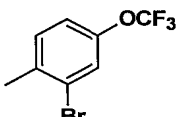
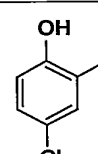
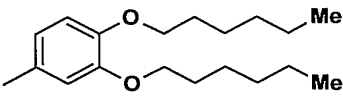
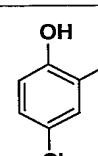
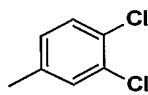
4 6 3		
4 6 4		
4 6 5		
4 6 6		
4 6 7		
4 6 8		
4 6 9		
4 7 0		

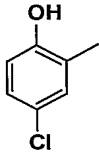
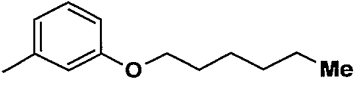
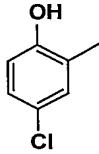

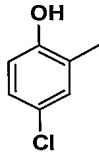
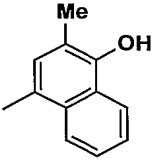
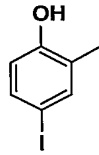
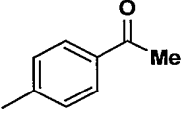
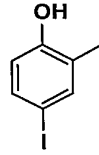
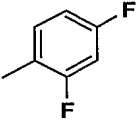
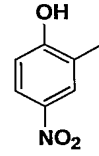
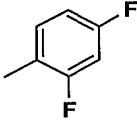
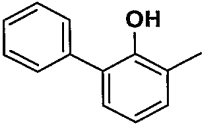
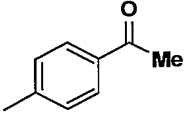
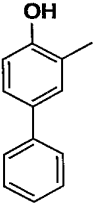
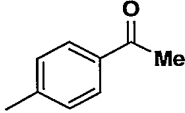
4 7 1		
4 7 2		
4 7 3		
4 7 4		
4 7 5		
4 7 6		
4 7 7		
4 7 8		

4 7 9		
4 8 0		
4 8 1		
4 8 2		
4 8 3		
4 8 4		
4 8 5		
4 8 6		
4 8 7		

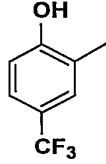
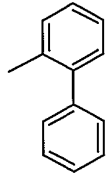
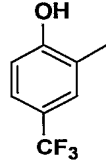
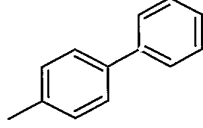
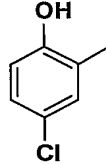
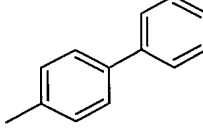
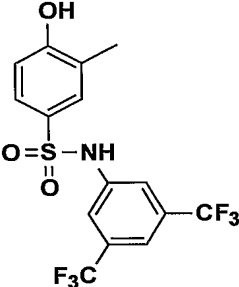
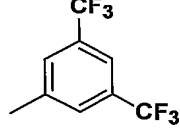
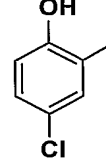

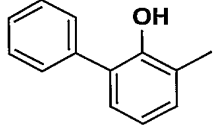
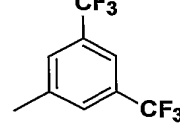
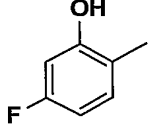
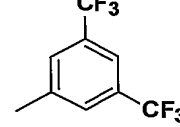
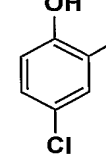
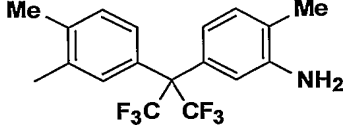
4 8 8		
4 8 9		
4 9 0		
4 9 1		
4 9 2		
4 9 3		
4 9 4		
4 9 5		
4 9 6		

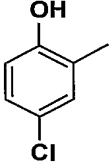
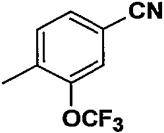
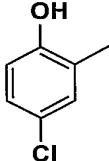
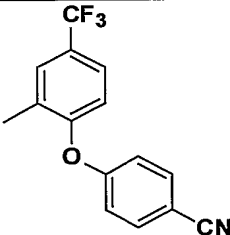
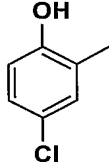
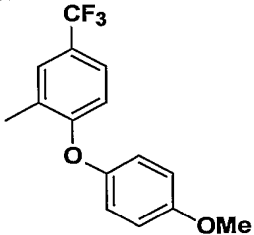
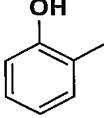
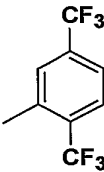
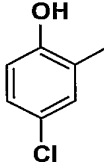
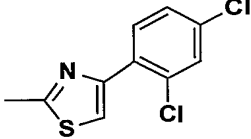
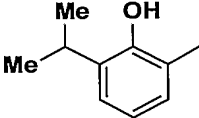
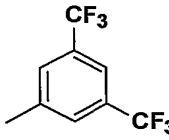
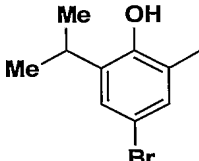
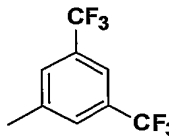
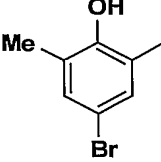
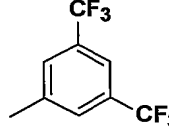
4 9 7		
4 9 8		
4 9 9		
5 0 0		
5 0 1		
5 0 2		
5 0 3		
5 0 4		

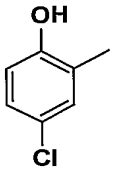
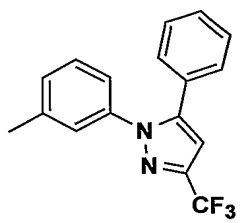
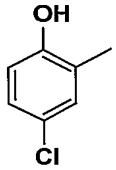
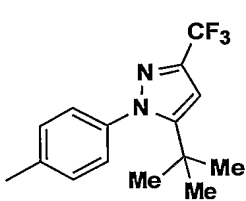
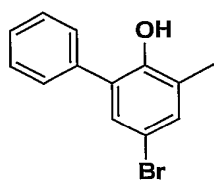
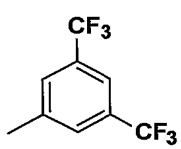
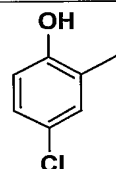
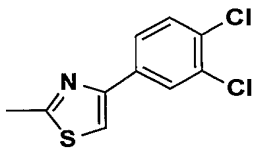
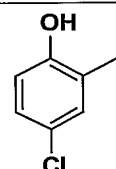
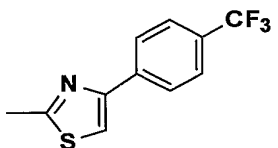
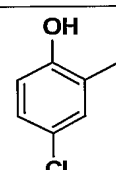
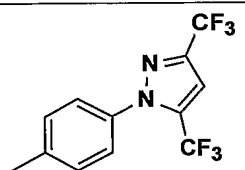
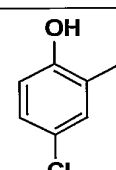
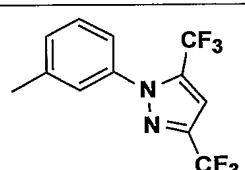
5 0 5		
5 0 6		
5 0 7		
5 0 8		
5 0 9		
5 1 0		
5 1 1		
5 1 2		
5 1 3		

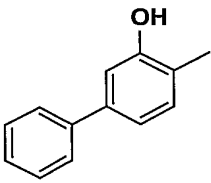
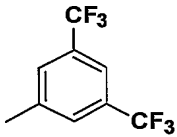
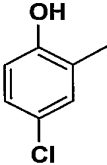
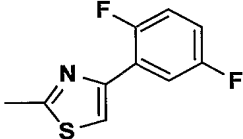
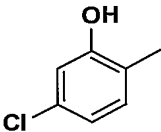
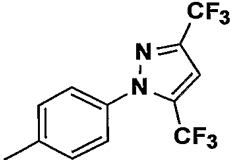
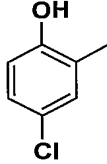
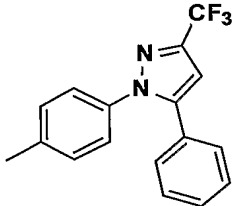
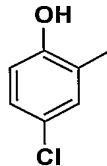
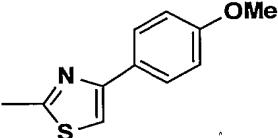
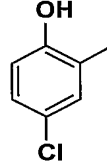
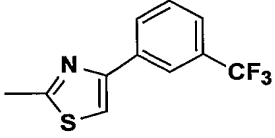
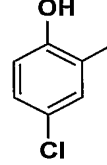
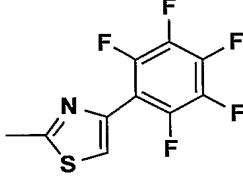
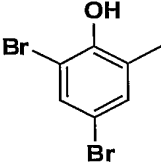
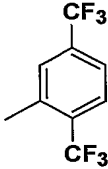
5 1 4		
5 1 5		
5 1 6		
5 1 7		
5 1 8		
5 1 9		
5 2 0		
5 2 1		

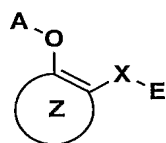


5 2 2		
5 2 3		
5 2 4		
5 2 5		
5 2 6		
5 2 7		
5 2 8		
5 2 9		

5 3 0		
5 3 1		
5 3 2		
5 3 3		
5 3 4		
5 3 5		
5 3 6		
5 3 7		

5 3 8		
5 3 9		
5 4 0		
5 4 1		
5 4 2		
5 4 3		
5 4 4		

5 4 5		
5 4 6		
5 4 7		
5 4 8		
5 4 9		
5 5 0		
5 5 1		
5 5 2		



化合物番号		X	E
5 5 3			
5 5 4			
5 5 5			

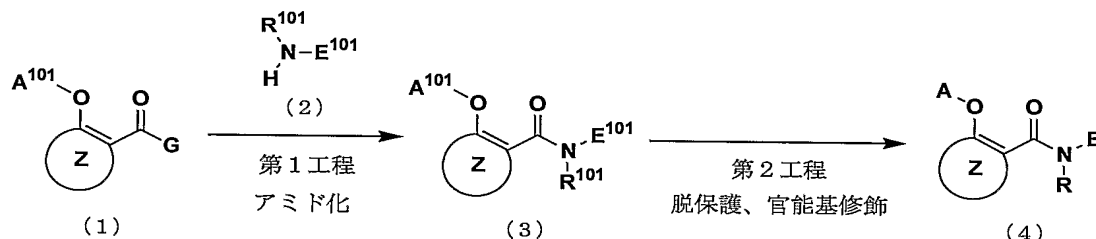
一般式 (I) で表される化合物の製造方法は特に限定されないが、例えば、「国際公開第 02/49632 号パンフレット」に記載された方法を参照することは有用である。

一般式 (I) で表される化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

#### <方法 1>

一般式 (I) において、X が  $-\text{CONH}-$  (窒素上の水素原子は置換されていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式 1 に示す方法によって製造することができる。

#### 反応工程式 1



(式中、A、環 Z 及び E は、一般式 (I) における定義と同意義であり、A<sup>101</sup> は水素原子又はヒドロキシ基の保護基 (好ましくは、メチル基等のアルキル基；ベンジル基等のアラルキル基；アセチル基；メトキシメチル基等のアルコキシアルキル基；トリメチルシリル基等の置換シリル基) を表し、R 及び R<sup>101</sup> は水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> のアルキル基等を表し、E<sup>101</sup> は、一般式 (I) の定義における E 又は E の前駆体を表し、G はヒドロキシ基、ハロゲン原子 (好ましくは、塩素原子)、炭化水素-オキシ基 (好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリールーオキシ基)、アシル-オキシ基、イミド-オキシ基等を表す)

#### (第 1 工程)

カルボン酸誘導体 (1) とアミン (2) とを脱水縮合させることにより、アミド (3) 製造することができる。この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中 0℃~180℃ の反応温度で行われる。

この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中  $0^{\circ}\text{C}$  ～  $180^{\circ}\text{C}$  の反応温度で行われる。

酸ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンなどを挙げることができ、 $\text{A}^{101}$  が水素原子の場合には三塩化リンが、 $\text{A}^{101}$  がアセチル基等の場合にはオキシ塩化リンが好ましい。脱水縮合剤としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジドなどを挙げることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非プロトン性溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを挙げることができ、酸ハロゲン化剤の存在下に反応を行う場合には、特に、トルエン、モノクロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼンが好ましい。

また、例えば、「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」, (米国), 1998年, 第41巻, 第16号, p. 2939-2945 に記載の方法及びこれらに準じた方法により、予めカルボン酸から酸塩化物を製造、単離し、次いで  $\text{E}^{101}$  を有するアミンと反応させることにより目的とするアミドを製造することもできる。

Gがヒドロキシ基である場合の好適な反応条件として、例えば、「アーキブ・デア・ファルマツィー (Archiv der Pharmazie)」, (ドイツ), 1998年, 第331巻, 第1号, p. 3-6. に記載された反応条件を用いることができる。

カルボン酸誘導体 (1) 及びアミン (2) の種類は特に限定されず、文献公知の製造方法を適宜参照しつつ新規に合成するか、あるいは市販の試薬を入手して上記反応に用いることができる。

## (第2工程)

アミド(3)が保護基を有する場合及び／又は官能基修飾に有利な置換基(例えば、アミノ基及びその保護体若しくは前駆体；カルボキシ基及びその保護体若しくは前駆体；ヒドロキシ基及びその保護体若しくは前駆体など)を有する場合、この工程で脱保護反応及び／又は官能基修飾反応を行うことにより最終目的物である化合物(4)を製造することができる。該反応は、種々の公知の方法を用いることができ、脱保護反応及び官能基修飾反応としては、例えば、セオドラ・W・グリーン(Theodora W. Green), ピーター・G・M・ブツツ(Peter G. M. Wuts)編「プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Syntheses)」, (米国), 第3版, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク(John Wiley & Sons, Inc.), 1999年4月；「ハンドブック・オブ・リエージェンツ・フォー・オーガニック・シンセシス(Handbook of Reagents for Organic Synthesis)」, (米国), 全4巻, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク(John Wiley & Sons, Inc.), 1999年6月, 等に記載の方法を；官能基修飾反応としては、例えばリチャード・F・ヘック(Richard F. Heck)著「パラジウム・リエージェンツ・イン・オーガニック・シンセシス(Palladium Reagents in Organic Syntheses)」, (米国), アカデミック・プレス(Academic Press), 1985年；辻二郎(J. Tsuji)著「パラジウム・リエージェンツ・アンド・カタリスト：イノベーションズ・イン・オーガニック・シンセシス(Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis)」, (米国), ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク(John Wiley & Sons, Inc.), 1999年, 等に記載の方法を用いることができる。

上記方法は、Xが他の連結基(例えば、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{CONHNHCO}-$ 、 $-\text{CONHNHCH}_2-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CONHNH}-$ ；該連結基上の水素原子は置換されていてもよい)である場合においても、原料を適切に組み合わせることによって適用可能である。



一般式 (I) において、X が式： $-\text{CONHCH}_2-$ （該基上の水素原子は置換されていてもよい）である場合、アミン (2) のかわりに式： $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{E}^{101}$ （式中、 $\text{E}^{101}$  は上記定義と同義である）で表されるアミンを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式： $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ （該基上の水素原子は置換されていてもよい）である場合、アミン (2) のかわりに式： $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{E}^{101}$ （式中、 $-\text{E}^{101}$  は上記定義と同義である）で表されるアミンを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式： $-\text{SO}_2\text{NH}-$ である場合、カルボン酸誘導体 (1) のかわりに式： $\text{A}^{101}-\text{O}-$ （環 Z） $-\text{SO}_2\text{Cl}$ （式中、 $\text{A}^{101}$  及び環 Z は上記定義と同義である）で表されるスルホン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式： $-\text{NHCO}-$ である場合、式： $\text{A}^{101}-\text{O}-$ （環 Z） $-\text{NH}_2$ （式中、 $\text{A}^{101}$  及び環 Z は上記定義と同義である）で表されるアミンと、式： $\text{E}^{101}-\text{COOH}$ （式中、 $-\text{E}^{101}$  は上記定義と同義である）で表されるカルボン酸若しくは式： $\text{E}^{101}-\text{COCl}$ （式中、 $-\text{E}^{101}$  は上記定義と同義である）で表されるカルボン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式： $-\text{NHSO}_2-$ （該連結基は置換基を有していてもよい）である場合、式： $\text{HO}-$ （環 Z） $-\text{NH}_2$ （式中、環 Z は上記定義と同義である）で表されるアミンと式： $\text{E}^{101}-\text{SO}_2\text{Cl}$ （式中、 $\text{E}^{101}$  は上記定義と同義である）で表されるスルホン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式： $-\text{CONHNHCO}-$ である場合、式： $\text{HO}-$ （環 Z） $-\text{CONHNH}_2$ （式中、環 Z は上記定義と同義である）で表されるヒドラジドと式： $\text{E}^{101}-\text{COCl}$ （式中、 $-\text{E}^{101}$  は上記定義と同義である）で表されるカルボン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造するこ

とができる。

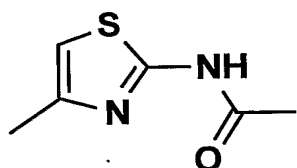
一般式 (I) において、X が式：—COO—である場合、アミン (2) のかわりに式：HO—E<sup>101</sup> (式中、E<sup>101</sup> は上記定義と同義である) で表されるフェノール誘導体を用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式：—CONHNH—である場合、アミン (2) のかわりに式：H<sub>2</sub>N—NH—E<sup>101</sup> (式中、E<sup>101</sup> は上記定義と同義である) で表されるヒドラジンを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

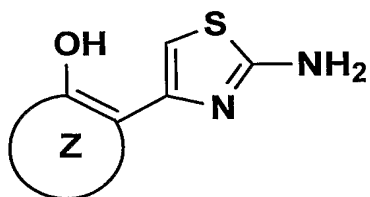
一般式 (I) において、X が式：—CONHCH<sub>2</sub>CONH— (該連結基は置換基を有していてもよい) である場合、アミン (2) のかわりに式：H<sub>2</sub>N—CH<sub>2</sub>CONH—E<sup>101</sup> (式中、E<sup>101</sup> は上記定義と同義である) で表されるアミンを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

ここで、式：H<sub>2</sub>N—CH<sub>2</sub>CONH—E<sup>101</sup> で表されるアミンは、例えば、アミン (2) と N-保護アミノ酸 (具体例：N-(tert-ブトキシカルボニル) クリシン) を上記方法 1 に記載された方法で縮合した後、脱保護反応を行うことにより製造することができる。

一般式 (I) において、X が下記式：



(該連結基は置換基を有していてもよい) である場合、下記式：

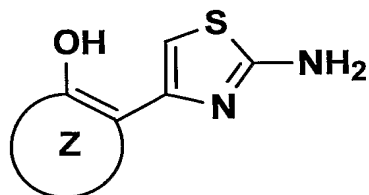


(式中、環 Z は上記定義と同義である)

で表されるアミン式と、式：E<sup>101</sup>—COOH (式中、E<sup>101</sup> は上記定義と同義である) で表されるカルボン酸若しくは式：E<sup>101</sup>—COCl (式中、E<sup>101</sup> は上記

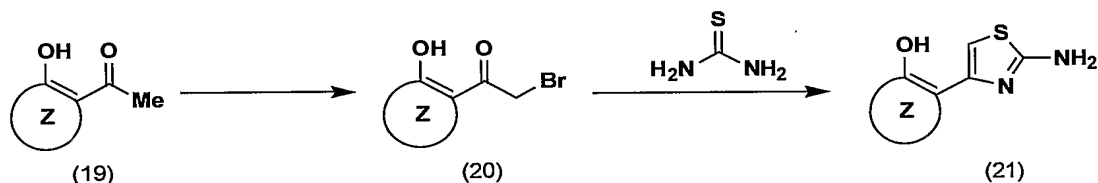
定義と同義である) で表されるカルボン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

ここで、下記式：



で表されるアミンは、例えば、反応工程式 1 - 2 に示す方法によって製造することができる。

反応工程式 1 - 2



(式中、環 Z は上記定義と同義である)

アセトフェノン (19) をブロモ化することにより、ブロモアセトフェノン (20) を製造することができる。

この反応は、ブロモ化剤の存在下、溶媒中、0℃ないし100℃の反応温度で行われる。

ブロモ化剤としては、例えば、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミドを好適に用いることができる。

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒を用いることができる。

次いでブロモアセトフェノン (20) とチオウレアを反応することによりアミン (21) を製造することができる。

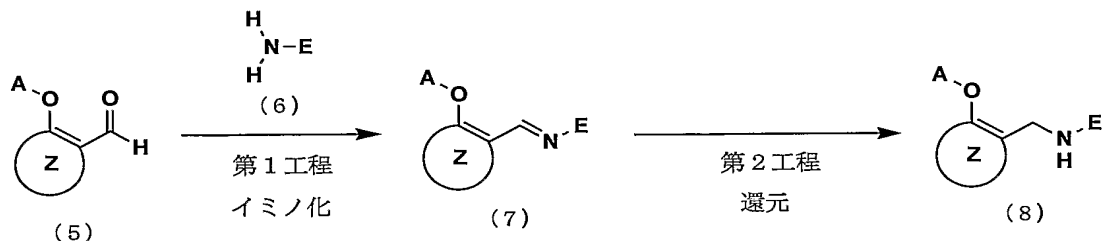
この反応は、溶媒中、0℃ないし120℃の反応温度で行われる。

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例えばエタノール等のアルコール系溶媒を用いることができる。

## <方法 2>

一般式 (I) において、X が  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  で表される化合物は、例えば、反応工程式 2 に示す方法によって製造することができる。

### 反応工程式 2



(式中、A、環 Z 及び E は、一般式 (I) における定義と同意義である)

まず、アルデヒド (5) とアミン (6) とを脱水縮合させることにより、式 (7) のイミン誘導体を製造することができる。この反応は、脱水剤の存在下又は非存在下において、溶媒中で  $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$  の反応温度で行われる。脱水剤としては無水硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。

上記方法は、X が他の連結基 (例えば、 $-\text{CONHN}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{NNHCO}-$ 、 $-\text{CHNHNH}-$  ; 該連結基上の水素原子は置換されていてもよい) である場合においても、原料を適切に組み合わせることによって適用可能である。

一般式 (I) において、X が式 :  $-\text{CONHN}=\text{CH}-$  である場合、式 :  $\text{HO}-$  (環 Z)  $-\text{CONHNH}_2$  (式中、環 Z は上記定義と同義である) で表されるヒドラジドと式 :  $\text{E}-\text{CHO}$  (式中、E は上記定義と同義である) で表されるアルデヒドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式 :  $-\text{CH}=\text{NNHCO}-$  である場合、式 :  $\text{HO}-$  (環 Z)  $-\text{CHO}$  (式中、環 Z は上記定義と同義である) で表されるアルデヒドと式 :  $\text{E}-\text{CONHNH}_2$  (式中、E は上記定義と同義である) で表されるヒドラジドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式 :  $-\text{CH}=\text{NNH}-$  である場合、式 :  $\text{HO}-$  (環

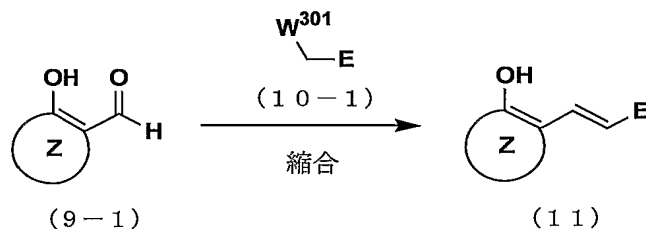
Z)－CHO (式中、環Zは上記定義と同義である) で表されるアルデヒドと式：  
E－NHNH<sub>2</sub> (式中、Eは上記定義と同義である) で表されるヒドラジンを  
用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

次いで、イミン誘導体 (7) を還元することにより目的化合物である (8) を製  
造することができる。この反応は、還元剤の存在下に溶媒中で0℃～100℃の  
反応温度で行われる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リ  
チウムなどを挙げる事ができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、  
テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。  
またこの反応は、接触水素添加法によっても行われる。触媒としてはパラジウム  
炭素、白金炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラックなどを挙げる事がで  
きる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,  
4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。反応は0℃～20  
0℃の反応温度、水素圧は常圧又は加圧下で行われる。

### <方法3>

一般式 (I) において、Xが－CH＝CH－ (該連結基上の水素原子は置換され  
ていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式3-1、又は反応工程  
式3-2に示す方法によって製造することができる。

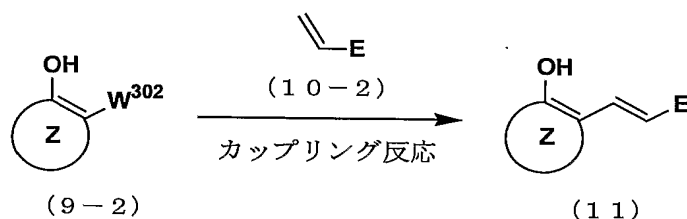
#### 反応工程式3-1



(式中、環Z及びEは、一般式 (I) における定義と同意義であり、W<sup>301</sup>は、  
O、O' - ジー炭化水素 - ホスホノ基又はトリアリールホスホニウム基を表す)  
アルデヒド (9-1) とリン化合物 (10-1) とを脱水縮合させることにより、  
目的化合物である (11) を製造することができる。この反応は、塩基存在下、  
溶媒中で0℃～溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、炭酸ナトリウム、

炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

### 反応工程式 3-2



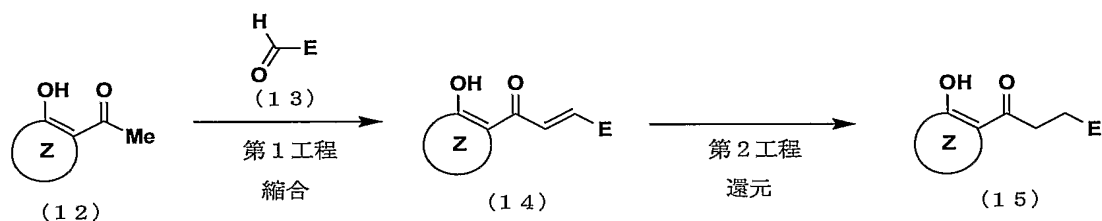
(式中、環 Z 及び E は、一般式 (I) における定義と同意義であり、W<sup>302</sup> は、ハロゲン原子（好ましくはフッ素原子、臭素原子）、(トリフルオロメタンスルホニル) オキシ基などを表す)

ハロゲン化物 (9-2) とスチレン誘導体 (10-2) とを遷移金属錯体触媒の存在下、カップリング反応させることにより、目的化合物である (11) を製造することができる。この反応は、遷移金属錯体触媒の存在下、配位子及び／又は塩基の存在又は非存在下、溶媒中で 0℃～溶媒沸点の反応温度で行われる。遷移金属錯体触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム等のパラジウム系触媒が挙げられる。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン等のホスフィン系配位子が挙げられる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、非反応性の溶媒が挙げられるが、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等が好ましい。

### <方法 4>

一般式 (I) において、X が  $-COCH=CH-$  及び  $-COCH_2CH_2-$  (該連結基上の水素原子は置換されていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式 4 に示す方法によって製造することができる。

## 反応工程式 4



(式中、環Z及びEは、一般式(I)における定義と同意義である)

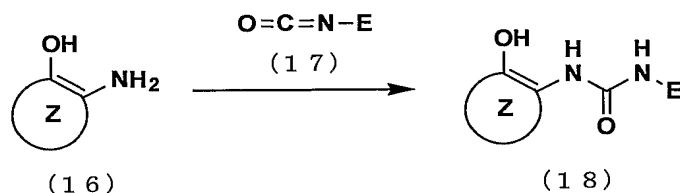
まず、ケトン(12)とアルデヒド(13)とを脱水縮合させることにより、目的化合物であるエノン(14)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中で0℃～溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

次いで、エノン(14)を還元することにより目的化合物である(15)を製造することができる。この反応は、還元剤の存在下に溶媒中で0℃～100℃の反応温度で行われる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどを挙げる事ができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。またこの反応は、接触水素添加法によっても行われる。触媒としてはパラジウム炭素、白金炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラックなどを挙げる事ができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。反応は0℃～200℃の反応温度、水素圧は常圧又は加圧下で行われる。

#### <方法5>

一般式(I)において、Xが-NHCONH-（該連結基上の水素原子は置換されていてもよい）で表される化合物は、例えば、反応工程式5に示す方法によって製造することができる。

## 反応工程式 5



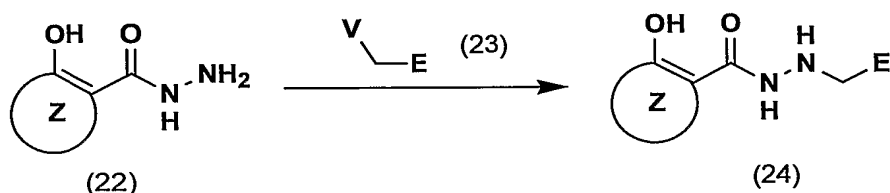
(式中、環 Z 及び E は、一般式 (I) における定義と同意義である)

まず、アミン (16) とイソシアネート (17) とを反応させることにより、目的化合物であるウレア (18) を製造することができる。この反応は、塩基の存在又は非存在下、溶媒中で 0℃～溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

## &lt;方法 6&gt;

一般式 (I) において、X が式： $-\text{CONHNHCH}_2-$  (該連結基は置換基を有していてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式 6 に示す方法によって製造することができる。

## 反応工程式 6



(式中、環 Z 及び E は上記定義と同義であり、V はハロゲン原子等の脱離基を表す)

ヒドラジド (22) とベンジル誘導体 (23) を反応させることにより、目的とするヒドラジド (24) を製造することができる。

この反応は、塩基の存在又は非存在下、溶媒中、0℃ないし 180℃の反応温度で行われる。

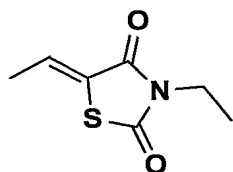


塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を好適に用いることができる。

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒を用いることができる。

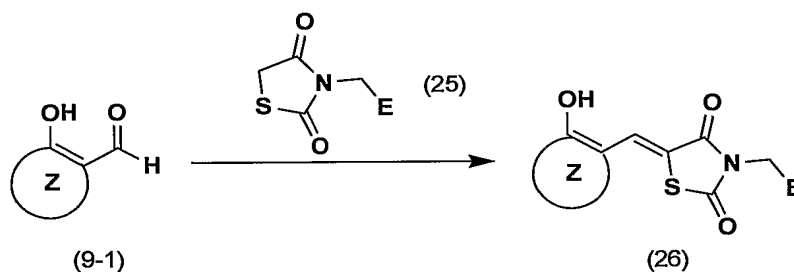
#### <方法 7>

一般式 (I) において、X が式：



で表される化合物は、例えば、反応工程式 7 に示す方法によって製造することができる。

#### 反応工程式 7



(式中、環 Z 及び E は上記定義と同義である)

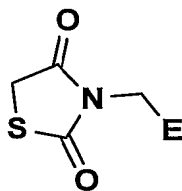
アルデヒド (9-1) と 3-ベンジルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体 (25) を反応させることにより、目的とする 5-(ベンジリデン)-3-ベンジルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体 (26) を製造することができる。

この反応は、触媒の存在下、溶媒中、0℃ないし 180℃の反応温度で行われる。

触媒としては、例えば、ピペリジン／酢酸の混合物を好適に用いることができる。

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、トルエン等の炭化水素系溶媒を用いることができる。

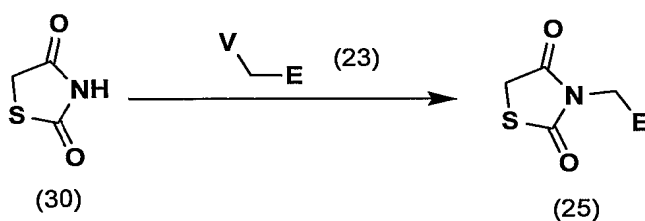
ここで、下記式：



(式中、Eは上記定義と同義である)

で表される3-ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体は、例えば、反応工程式7-1に示す方法によって製造することができる。

反応工程式7-1



(式中、E及びVは上記定義と同義である)

チアゾリジン-2,4-ジオン(30)とベンジル誘導体(23)を反応させることにより、目的とする3-ベンジルチアゾリジン-2,4-ジオン誘導体(28)を製造することができる。

この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0℃ないし180℃の反応温度で行われる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基；ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を好適に用いることができる。

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、水；エタノール等のアルコール系溶媒；ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒を用いることができる。

以上のような方法で製造された一般式(I)で表される化合物は、当業者に周知の方法、例えば、抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、懸濁洗浄、再結晶などにより、単離、精製することができる。また、本発明化合物の薬理学的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物も、それぞれ当業者に周

知の方法で製造することができる。

本明細書の実施例には、一般式（I）に包含される代表的化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、当業者は、上記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的製造方法の説明を参照しつつ、適宜の反応原料、反応試薬、反応条件を選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることによって、一般式（I）に包含される化合物をいずれも製造可能である。

一般式（I）で示される化合物はインスリン抵抗性改善作用、高インスリン血症改善作用、及び高血糖改善作用を有しており、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として用いることができる。本明細書において、糖尿病の合併症とは高血糖及び／又は高インスリン血症に起因する疾患を含む概念であり、例えば、腎症、網膜症、白内障、神経症、壊疽などの典型的な糖尿病の合併症のほか、高血糖による昏睡、動脈硬化、高脂血症、肥満を含めて最も広義に解釈する必要がある。

本発明の医薬の有効成分としては、一般式（I）で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種又は2種以上を用いることができる。本発明の医薬としては上記の物質自体を用いてもよいが、好適には、本発明の医薬は有効成分である上記の物質と1又は2以上の薬学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。上記医薬組成物において、製剤用添加物に対する有効成分の割合は、1重量%から90重量%程度である。

本発明の医薬は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤などの経口投与用の医薬組成物として投与してもよいし、静脈内投与、筋肉内投与、若しくは皮下投与用の注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤などの非経口投与用の医薬組成物として投与することもできる。粉末の形態の医薬組成物として調製された製剤を用時に溶解して注射剤又は点滴剤として使用してもよい。医薬用組成物の製造には、固体又は液体の製剤用添加物を用いることができる。

製剤用添加物は有機又は無機のいずれであってもよい。すなわち、経口用固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの形態の製剤を調製することができる。用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、デンプン、タルク、ソルビット、結晶セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素などを挙げることができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどを挙げることができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化直物油などを挙げることができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することが許可されているものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などを使用することができる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油を用いることができる。この製剤には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤を配合することができる。液体製剤を調製した後、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。非経口投与用の製剤、例えば注射剤又は坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンを挙げることができる。坐剤の製造に用いられる基剤としては、例えば、カカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、

ウィテップゾールを挙げることができる。製剤の調製方法は特に限定されず、当業界で汎用されている方法はいずれも利用可能である。

注射剤の形態にする場合には、担体として、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸及び水酸化ナトリウム等の希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウム等のpH調整剤及び緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸及びチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するために十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトール又はグリセリンを製剤中に配合してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤又は局所麻酔剤等を使用することもできる。

軟膏剤、例えば、ペースト、クリーム及びゲルの形態にする場合には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤及び保存剤等を必要に応じて配合することができ、常法により成分を混合して製剤化することができる。基剤としては、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン及びベントナイト等を使用することができる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等を使用することができる。貼付剤の形態にする場合には、通常の支持体の上に上記軟膏、クリーム、ゲル又はペースト等を常法により塗布することができる。支持体としては、綿、スフ及び化学繊維からなる織布又は不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレン及びポリウレタン等のフィルム又は発泡体シートを好適に使用できる。

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、経口投与の場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として通常0.01～5,000mgである。この投与量を患者の年齢、病態、症状に応じて適宜増減することが好ましい。前記一日量は一日に一回、又は適当な間隔をおいて一日に2～3回に分けて投与してもよいし、数日おきに間歇投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として0.001～100mg程度

である。

## 実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。実施例中、化合物番号は上記の表において示した化合物の番号と対応させてある。また、本実施例中には、市販の試薬を購入しそのまま試験に供した化合物が含まれる。そのような化合物については、試薬の販売元及びカタログに記載されているコード番号を示す。

### 例 1：化合物番号 1 の化合物の製造

アルゴン雰囲気下、5-ブロモサリチル酸 (217 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジルアミン (243 mg, 1 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (12 mg, 0.1 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に 1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (以下、WSC・HCl と略す; 192 mg, 1 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製して標題化合物の白色固体 (244.8 mg, 55.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.69 (2H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.06 (3H, s), 9.41 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 12.13 (1H, s).

### 例 2：化合物番号 2 の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-N- (2-フェネチル) ベンズアミド

O-アセチルサリチル酸クロリド (0.20 g, 1.00 mmol) をベンゼン (8 mL) に溶かし、フェネチルアミン (0.12 g, 1.00 mmol)、ピリ

ジン (0.3 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1) で精製して標題化合物の白色結晶 (155.5 mg, 54.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.09 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.71 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 6.32 (1H, br s), 7.07 (1H, dd,  $J=8.4, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.23–7.35 (6H, m), 7.44 (1H, ddd,  $J=8.0, 7.6, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$ ).

以下の実施例において例2(1)の製造法が引用されている場合、塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

(2) 2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル) ベンズアミド

2-アセトキシ-N-(2-フェネチル) ベンズアミド (155.5 mg) にメタノール (5 mL)、2規定水酸化ナトリウム (0.1 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化 (ジクロロメタン/ヘキサン) して標題化合物の白色固体 (106.9 mg, 80.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.86 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.52 (1H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.84–6.88 (2H, m), 7.18–7.31 (5H, m), 7.37 (1H, ddd,  $J=8.4, 7.2, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.4, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.84 (1H, s), 12.51 (1H, s).

以下の実施例において例2(2)の方法が引用されている場合、塩基としては、

水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

(3) 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル)ベンズアミド (化合物番号2)

2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル)ベンズアミド (79.6 mg, 0.33 mmol) に四塩化炭素 (5 mL)、鉄粉 (0.03 g)、臭素 (25  $\mu$ l, 0.48 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を亜硫酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して標題化合物の白色粉末 (62 mg, 58.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.85 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.52 (1H, q,  $J=7.6$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.18–7.31 (5H, m), 7.52 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.90 (1H, s), 12.51 (1H, s).

例3: 化合物番号3の化合物の製造

5-ブロモサリチル酸 (109 mg, 0.5 mmol)、2-アミノ-5-(モルホリノ)カルボニルインダン (141 mg, 0.5 mmol)、トリエチルアミン (70  $\mu$ L, 0.5 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、WSC $\cdot$ HCl (96 mg, 0.5 mmol) を添加し、40 $^{\circ}$ Cで1.5時間加熱攪拌した。冷却後、酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール = 19 : 1) で精製し、標題化合物の白色結晶 (26 mg, 11.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  2.66 (1H, dd,  $J=16.2, 7.2$



H z), 2. 8 2 (1 H, d d, J = 1 6. 2, 7. 2 H z), 3. 1 6 – 3. 2 5 (2 H, m), 3. 4 3 – 3. 8 6 (8 H, m), 4. 7 9 – 4. 9 2 (1 H, m), 6. 8 8 (1 H, d, J = 8. 7 H z), 7. 1 4 – 7. 1 5 (3 H, m), 7. 4 6 (1 H, d d, J = 8. 7, 2. 4 H z), 7. 7 4 (1 H, d, J = 7. 8 H z), 7. 8 4 (1 H, d, J = 2. 4 H z).

[2-アミノ-5-(モルホリノ)カルボニルインダン:「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ビュレティン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)」, 2000年, 第48巻, p. 131 参照]

例4: 化合物番号4の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: A p i n C h e m i c a l s 社

カタログコード番号: N 0 1 0 0 D

例5: 化合物番号5の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: S p e c s 社

カタログコード番号: A I – 2 3 3 / 3 1 5 8 1 0 2 4

例6: 化合物番号6の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: M a y b r i d g e 社

カタログコード番号: R J C 0 0 1 0 6

例7: 化合物番号7の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: M a y b r i d g e 社

カタログコード番号: B T B 1 3 2 3 0

例8: 化合物番号8の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: M a y b r i d g e 社

カタログコード番号：BTB 114482

例9：化合物番号9の化合物の製造

5-クロロサリチルアルデヒド (313 mg, 2 mmol)、4-クロロベンジルトリフェニルフォスホニウムクロリド (847 mg, 2 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.382 g, 10 mmol) を水 (10 mL) に溶かして加え、5時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製して標題化合物の灰白色固体 (44.6 mg, 8.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.04 (1H, s), 6.74 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.4$ ,  $2.4\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

例10：化合物番号10の化合物の製造

(1) 5-ブロモ-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

5-ブロモ-2-メトキシベンゼンスルホンクロリド (857 mg, 3 mmol) をジクロルメタン (6 mL) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に3, 5-ジクロロアニリン (510 mg, 3.15 mmol)、ピリジン (261 mg, 3.3 mmol) のジクロルメタン (2 mL) を滴下、次いで室温で6時間攪拌した。反応混合物をジクロルメタンで希釈し2規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル晶析して、標題化合物の白色結晶 (900 mg, 73.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.03 (3H, s), 6.92 (1H, d,

$J = 9.0 \text{ Hz}$ ),  $7.01$  ( $2\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ ),  $7.07 - 7.08$  ( $1\text{H}$ ,  $m$ ),  $7.24$  ( $1\text{H}$ ,  $brs$ ),  $7.63$  ( $1\text{H}$ ,  $dd$ ,  $J = 8.7$ ,  $2.4 \text{ Hz}$ ),  $7.99$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ).

(2) 5-ブロモ-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (化合物番号 10)

5-ブロモ-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミドの白色結晶 ( $206 \text{ mg}$ ,  $0.5 \text{ mmol}$ )、沃化リチウム ( $134 \text{ mg}$ ,  $1 \text{ mmol}$ )、2, 4, 6-コリジン ( $5 \text{ mL}$ ) の混合物をアルゴン雰囲気下に 30 分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、2 規定塩酸にあって酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を  $n$ -ヘキサン-酢酸エチルで晶析して標題化合物の白色結晶 ( $90 \text{ mg}$ ,  $45.3\%$ ) を得た。

$mp$   $158 - 159^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$   $6.92$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ),  $7.11$  ( $2\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ ),  $7.21 - 7.22$  ( $1\text{H}$ ,  $m$ ),  $7.62$  ( $1\text{H}$ ,  $dd$ ,  $J = 8.7$ ,  $2.7 \text{ Hz}$ ),  $7.80$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ),  $10.70$  ( $1\text{H}$ ,  $br$ ),  $11.37$  ( $1\text{H}$ ,  $br$ ).

例 11: 化合物番号 11 の化合物の製造

2-アミノフェノール ( $120 \text{ mg}$ ,  $1.1 \text{ mmol}$ ) をジクロロメタン ( $5 \text{ mL}$ ) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド ( $300 \text{ mg}$ ,  $1.1 \text{ mmol}$ ) のジクロロメタン ( $3 \text{ mL}$ ) 溶液、ピリジン ( $0.5 \text{ mL}$ ) を滴下し、次いで室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール ( $5 \text{ mL}$ ) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム ( $0.1 \text{ mL}$ ,  $0.2 \text{ mmol}$ ) を滴下し、次いで室温で 30 分攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸

にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、標題化合物の淡桃色結晶（288 mg，73.6%）を得た。

mp 183°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.83 (1H, td,  $J=8.0, 1.2$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=8.0, 1.2$  Hz), 7.08 (1H, td,  $J=8.0, 1.6$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.35 (2H, s), 9.61 (1H, s), 10.15 (1H, s).

例12：化合物番号12の化合物の製造

2-アミノ-4-クロロフェノール（316 mg，2.2 mmol）、トリエチルアミン（243 mg，2.4 mmol）をジクロルメタン（8 mL）に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に3, 5-ジクロロベンゾイルクロリド（419 mg，2 mmol）のジクロルメタン（2 mL）溶液を滴下し、次いで室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、淡褐色固体を得た。これを*n*-ヘキサン-酢酸エチルで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶（205 mg，32.4%）を得た。

mp 251–252°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.93 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.86–7.87 (1H, m), 7.97 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 9.85 (1H, s), 10.03 (1H, s).

例13：化合物番号13の化合物の製造

2-アミノ-4-クロロフェノール（287 mg，2 mmol）、3, 5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド（540 mg，2.2 mmol）をジクロルメタ

ン (4 mL) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下にピリジン (1 mL) を滴下し、次いで室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 1) で精製し、赤褐色固体を得た。これを n-ヘキサンの酢酸エチル晶析して標題化合物の微褐色結晶 (44.5 mg, 63.1%) を得た。

mp 190–191°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.68 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.95–7.96 (1H, m), 10.00 (1H, s), 10.06 (1H, s).

例 14 : 化合物番号 14 の化合物の製造

(1) 4-ブロモ-2-[(3, 5-ジクロロフェニルイミノ)メチル]フェノール

5-ブロモサリチルアルデヒド (1.01 g, 5 mmol), 3, 5-ジクロロアニリン (810 mg, 5 mmol)、エタノール (25 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下に 1 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、析出した結晶を濾取して、標題化合物の橙色結晶 (1.52 g, 88.2%) を得た。

mp 161–163°C.

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.94 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.30–7.31 (1H, m), 7.47–7.53 (2H, m), 8.51 (1H, s).

(2) N-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]-3, 5-ジクロロアニリン (化合物番号 14)

4-ブロモ-2-[(3, 5-ジクロロフェニルイミノ)メチル]フェノール (1.04 g, 3 mmol) をテトラヒドロフラン (12 mL) 及びエタノール (6 mL)

L) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に水素化ホウ素ナトリウム (113 mg, 3 mmol) を添加し、次いで室温で 12 時間攪拌した。反応混合物にアセトン (10 mL) を添加し、減圧下に濃縮して得られた残渣に水を加えてジクロルメタンで抽出した。ジクロルメタン層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、淡黄色粘稠性物質を得た。これを n-ヘキサンで結晶化して標題化合物の白色結晶 (971 mg, 93.3%) を得た。

mp 125–126 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.31 (2H, s), 6.64 (2H, d,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ ), 6.74–6.77 (1H, m), 6.84–6.85 (1H, m), 7.30–7.34 (2H, m).

例 15 : 化合物番号 15 の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : Sigma-Aldrich 社

カタログコード番号 : S3203-5

例 16 : 化合物番号 16 の化合物の製造

5-クロロサリチル酸 (173 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) -N-メチルアニリン (243 mg, 1 mmol)、三塩化リン (44  $\mu\text{l}$ , 0.5 mmol)、モノクロロベンゼン (5 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下に 3 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、n-ヘキサン (50 mL) を添加し、析出した粗結晶を濾取して酢酸エチル (50 mL) に溶解した。酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、標題化合物の白色結晶 (75 mg, 18.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.57 (3H, s), 6.59 (1H, d,  $J$

= 2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.58 (2H, s), 7.80 (1H, s), 10.00 (1H, br s).

以下の実施例において例16の方法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、三塩化リンを用いた。また、反応溶媒としては、モノクロロベンゼン、トルエン等の溶媒を用いた。

#### 例17：化合物番号17の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び7-トリフルオロメチルー1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：42.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.08 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.95 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.91–6.94 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.32–7.35 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 10.06 (1H, s).

#### 例18：化合物番号18の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：51.2%

mp 246–248°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.26 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.31–7.37 (2H, m), 7.44–7.50 (1H, m), 7.65–7.68 (1H, m), 7.85–7.90 (4H, m), 10.23 (1H, s), 10.74 (1H, s).

#### 例19：化合物番号19の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.3%

mp 254–255°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.34–7.39 (3H, m), 7.49–7.54 (1H, m), 7.76–7.79 (1H, m), 7.89 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, m), 8.39 (1H, s), 10.75 (1H, s), 11.01 (1H, s).

例20：化合物番号20の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：Sigma-Aldrich社

カタログコード番号：S01361–8

例21：化合物番号21の化合物の製造

原料として、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.51 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, td,  $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, td,  $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.51 (2H, s), 10.92 (1H, s), 13.36 (1H, s).

例22：化合物番号22の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：Sigma-Aldrich社

カタログコード番号：S58026–0

例23：化合物番号23の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：Sigma-Aldrich社



カタログコード番号：S 6 3 2 6 3 - 5

例 2 4：化合物番号 2 4 の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸 (174 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (275 mg, 1.2 mmol)、ピリジン (316 mg, 4 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) 及びジクロロメタン (10 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (0.112 mL, 1.2 mmol) を添加し、次いで室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) 及び0.2規定塩酸 (100 mL) にあけ、30分間攪拌したあとにセライトろ過紙、濾液の水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1→1：1) で精製し、淡黄色固体を得た。これをエタノールで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶 (183 mg, 47.6%) を得た。

融点：> 270℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.83 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J=3.3\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.40 (2H, s), 12.43 (1H, s).

以下の実施例において例 2 4 の製造法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リンを用いた。塩基としては、ピリジンを用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

例 2 5：化合物番号 2 5 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 2 4 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：42.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.52 (1H, dd,  $J=8.4, 2.$

1 Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.96 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 12.76 (1H, s), 13.23 (1H, s).

例26：化合物番号26の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び3,5-ビス[(1,1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.29 (18H, s), 7.18 (1H, t,  $J=1.8$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J=1.8$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 11.92 (1H, s), 13.10 (1H, s).

例27：化合物番号27の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様にして、標題化合物を得た。

収率：45.0%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  7.40 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J=8.4, 4.2$  Hz), 7.68 (1H, s), 8.16 (1H, dd,  $J=4.2, 1.2$  Hz), 8.25 (2H, s), 10.24 (1H, s), 11.42 (1H, s).

例28：化合物番号28の化合物の製造

アルゴン雰囲気下、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート(255mg, 1.0mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、6-クロロオキシインドール(184mg, 1.1mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液、トリエチルアミン(0.3mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた

残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製して標題化合物の桃色固体（172.2mg, 40.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.97 (2H, s), 7.29 (1H, dd,  $J=8.1, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s).

#### 例29：化合物番号29の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシキノキサリン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス（トリフルオロメチル）アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：2.7%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.40–7.45 (2H, m), 7.69 (1H, td,  $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.90–7.93 (2H, m), 8.41 (2H, s), 11.64 (1H, s), 13.02 (1H, s).

#### 例30：化合物番号30の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：Sigma-Aldrich社

カタログコード番号：S83846-2

#### 例31：化合物番号31の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：Maybridge社

カタログコード番号：RDR 01818

#### 例32：化合物番号32の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び1-ナフチルアミンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.

5.1 – 7.6 (4H, m), 7.85 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.99 – 8.05 (2H, m), 8.13 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 10.88 (1H, s), 12.31 (1H, s).

### 例 33 : 化合物番号 33 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4-メトキシ-2-ナフチルアミンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 84.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.99 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.39 – 7.45 (1H, m), 7.48 – 7.54 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.00 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 10.54 (1H, s), 11.88 (1H, s).

### 例 34 : 化合物番号 34 の化合物の製造

#### (1) 2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸

5-クロロサリチル酸 (13.35 g, 77 mmol)、無水酢酸 (20 mL) の混合物に濃硫酸 (0.08 mL) をゆっくり滴下した。反応混合物が固化した後、氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を *n*-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶 (15.44 g, 93.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.25 (3H, s), 7.27 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 13.47 (1H, s).

#### (2) 2-アセトキシ-5-クロロ-N-(1-メトキシナフタレン-3-イル)ベンズアミド (化合物番号 34)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び 4-メトキシ-2-ナフチルアミンを用いて例 24 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：39.9% 赤色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.23 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.23 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, dt,  $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dt,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 10.58 (1H, s).

#### 例35：化合物番号35の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸 エチルエステルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：49.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.74 (4H, br), 2.63 (2H, br), 2.75 (2H, br), 4.30 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 12.23 (1H, s), 13.07 (1H, s).

#### 例36：化合物番号36の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-アミノ-5-フェニルピラゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：9.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, s), 7.35 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.74-7.76 (2H, m), 8.19 (1H, s), 10.86 (1H, s), 12.09 (1H, s), 13.00 (1H, br s).

## 例 37 : 化合物番号 37 の化合物の製造

## (1) 2-アミノ-4, 5-ジエチルオキサゾール

プロピオン (1.03 g, 8.87 mmol) をエタノール (15 mL) に溶かし、シアナミド (0.75 g, 17.7 mmol) ナトリウムエトキシド (1.21 g, 17.7 mmol) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) で精製して標題化合物の黄色アモルファス (369.2 mg, 29.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.04 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.06 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.20 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.43 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.15 (2H, s).

## (2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール-2-イル) ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び 2-アミノ-4, 5-ジエチルオキサゾールを用いて例 24 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 22.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.23 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.38 (3H, s), 2.48 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.57 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, s), 11.40 (1H, br).

[2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸:「ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (European Journal of Medicinal Chemistry)」, 1996 年, 第 31 巻, p. 861-874 を参照し、原料として、5-ブロモサリチル酸、及び無水酢酸を用いて 34 (1) と同様の操作を行って得た。]

## (3) 5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール-2-イル)-2-ヒ

ドロキシベンズアミド (化合物番号 37)

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4,5-ジエチルオキサゾール-2-イル)ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 70.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.26 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.52 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.60 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.35 (1H, br), 12.83 (1H, br).

例38: 化合物番号38の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4,5-ジフェニルオキサゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 32.6%

融点: 188-189°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.40-7.49 (6H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.59-7.63 (3H, m), 8.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.80 (2H, br s).

[2-アミノ-4,5-ジフェニルオキサゾール:「ツォーナル・オルガニッシェスコイ・キミー: ロシアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Zhurnal Organicheskoi Khimii: Russian Journal of Organic Chemistry)」, (ロシア), 1980年, 第16巻, p. 2185参照]

例39: 化合物番号39の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4,5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾール  
フロイン (0.50g, 2.60mmol) をエタノール (15ml) に溶かし、シアナミド (218.8mg, 5.20mmol)、ナトリウムエトキシド (53

0.8 mg, 7.80 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1→1：2）で精製して標題化合物の黒褐色結晶（175.0 mg, 31.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.59 (1H, dd,  $J=3.3, 2.1$  Hz), 6.62 (1H, dd,  $J=3.3, 2.1$  Hz), 6.73 (1H, dd,  $J=3.3, 0.6$  Hz), 6.80 (1H, dd,  $J=3.3, 0.9$  Hz), 7.05 (2H, s), 7.75–7.76 (2H, m).

(2) 5-ブロモ-N-[4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号39)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.65 (1H, dd,  $J=3.6, 1.8$  Hz), 6.68 (1H, dd,  $J=3.6, 1.8$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J=3.6, 0.9$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J=1.8, 0.9$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J=1.8, 0.9$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 14.88 (2H, br).

例40：化合物番号40の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-N-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)ベンズアミド

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾールを用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。



収率：51.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.23 (3H, s), 7.32 (1H, dd,  $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, td,  $J=7.6, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, td,  $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$ ), 13.75 (1H, brs).

(2) 2-ヒドロキシ-N-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ベンズアミド (化合物番号40)

原料として、2-アセトキシ-N-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：92.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, td,  $J=8.0, 0.8\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, ddd,  $J=8.4, 7.6, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 12.16 (1H, br).

例41：化合物番号41の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

例42：化合物番号42の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アミノ-2-クロロピリジンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.62 (1H, s), 11.57 (1H, s).

例43: 化合物番号43の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-6-クロロ-4-メトキシピリミジンをを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 2.2%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.86 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.01 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.08 (1H, s), 11.65 (1H, s).

例44: 化合物番号44の化合物の製造

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び5-アミノインドールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 13.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.20 (3H, s), 6.41 (1H, t,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.27-7.36 (4H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, s), 10.21 (1H, s), 11.04 (1H, s).

例45: 化合物番号45の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Peakdale社

カタログコード番号: PFC-0448

例46: 化合物番号46の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノキノリンを用いて例16と

同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：4.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dt,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, dt,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.98 (2H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, s), 8.82 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.80 (1H, s), 11.74 (1H, s).

例47：化合物番号47の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-9-エチルカルバゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：64.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.33 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.46 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.45-7.52 (2H, m), 7.64-7.65 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=8.4, 1.9\text{ Hz}$ ), 8.11-8.15 (2H, m), 8.49 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 10.55 (1H, s), 12.22 (1H, s).

例48：化合物番号95の化合物の製造

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：84.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 7.19 (1H, d,  $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, td,  $J=7.6, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, ddd,  $J=8.0, 7.6, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.83 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.11 (2H, s), 8.31 (1H, s).

例49：化合物番号48の化合物の製造

原料として、2-アセトキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号95)を用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.96–7.02 (2H, m), 7.45 (1H, d d d,  $J=8.0, 7.2, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.87 (1H, d d,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.26 (1H, s).

例50：化合物番号49の化合物の製造

原料として、5-フルオロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d d d,  $J=9.0, 4.5, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.30–7.37 (1H, m), 7.66 (1H, d d d,  $J=9.0, 3.3, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.21 (1H, br s).

例51：化合物番号50の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：85.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d d,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.45 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.39 (1H, s).

例52：化合物番号51の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 8.43 (2H, s), 10.82 (1H, s), 11.37 (1H, s).

この化合物は、下記製造法によっても得ることができた。

2-アセトキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)]ベンズアミド (化合物番号95; 100mg, 0.25mmol) の四塩化炭素 (8mL) 溶液に、鉄粉 (30mg, 0.54mmol)、臭素 (0.02mL, 0.39mmol) を添加し、次いで50℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、NaHSO<sub>4</sub>水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製して、標題化合物の白色固体 (600mg, 54.9%) を得た。

例53: 化合物番号52の化合物の製造

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：62.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.86 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.84 (2H, s), 10.82 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例54: 化合物番号53の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：57.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.18 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.

8.6 (1H, s), 8.31 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$  Hz), 8.45 (2H, s), 8.70 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 11.12 (1H, s).

例55：化合物番号54の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-ホルミル安息香酸ベンジルエステル

5-ホルミルサリチル酸 (4.98 g, 30 mmol)、ベンジルブロミド (15.39 g, 90 mmol)、炭酸カリウム (16.59 g, 120 mmol)、メチルエチルケトン (350 mL) の混合物を8時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製、イソプロピルエーテルで加熱還流下懸濁洗浄して、標題化合物の白色固体 (5.98 g, 57.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.27 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.15 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.26–7.46 (10H, m), 7.99 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 9.91 (1H, s).

(2) 2-ベンジルオキシ-5-シアノ安息香酸ベンジルエステル

2-ベンジルオキシ-5-ホルミル安息香酸ベンジルエステル (693 mg, 2 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン (167 mg, 2.4 mmol)、N-メチルピロリドン (3 mL) の混合物を115°Cで4時間攪拌した。反応混合物を冷却後、2規定塩酸 (5 mL)、水 (30 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を2規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで加熱還流下懸濁洗浄して、標題化合物の白色固体 (527 mg, 76.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.23 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.08 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.33–7.43 (10H, m), 7.

7.0 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

(3) 5-シアノサリチル酸

2-ベンジルオキシ-5-シアノ安息香酸ベンジルエステル (446 mg, 1.3 mmol), 5%パラジウム-炭素 (45 mg) にエタノール (10 mL)、テトラヒドロフラン (10 mL) を加え、室温で2時間水素添加した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体 (212 mg, 100.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=2.1$  Hz).

(4) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-シアノ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号54)

原料として、5-シアノサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.6%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.15 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.43 (2H, s), 10.93 (1H, s), 12.00 (1H, br s).

例56: 化合物番号55の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 54.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.92 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.82 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.80 (1H, s),

1 1. 1 4 (1 H, s).

#### 例 5 7 : 化合物番号 5 6 の化合物の製造

(1) 5 - [(1, 1 - ジメチル) エチル] サリチル酸

5 - [(1, 1 - ジメチル) エチル] - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (2. 1 5 g, 1 2. 1 m m o l) の 1, 4 - ジオキサン (1 0 0 m L)、水 (4 0 m L) 溶液に、スルファミン酸 (1. 7 6 g, 1 8. 1 m m o l)、リン酸一ナトリウム (7. 3 3 g, 4 7 m m o l) を加えた。この混合物に、氷冷下、亜塩素酸ナトリウム (1. 7 6 g, 1 5. 5 m m o l) の水溶液 (1 0 m L) を滴下し、1 時間攪拌した。次いでこの混合物に、亜硫酸ナトリウム (1. 8 0 g, 1 4. 3 m m o l) を加え、3 0 分間攪拌した。反応混合物に濃塩酸を加え p H を 1 とした。1, 4 - ジオキサンを減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を n - ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末 (1. 8 1 g, 7 7. 4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1. 2 6 (9 H, s), 6. 9 0 (1 H, d,  $J = 9. 0 \text{ Hz}$ ), 7. 5 8 (1 H, dd,  $J = 8. 7, 2. 4 \text{ Hz}$ ), 7. 7 5 (1 H, d,  $J = 2. 4 \text{ Hz}$ ), 1 1. 0 7 (1 H, br s).

(2) N - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - [(1, 1 - ジメチル) エチル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 5 6)

原料として、5 - [(1, 1 - ジメチル) エチル] サリチル酸、及び 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 5 3. 8 %

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1. 3 0 (9 H, s), 6. 9 6 (1 H, d,  $J = 8. 7 \text{ Hz}$ ), 7. 5 0 (1 H, dd,  $J = 8. 7, 2. 4 \text{ Hz}$ ), 7. 8 2 (1 H, d,  $J = 2. 4 \text{ Hz}$ ), 7. 8 3 (1 H, s), 8. 4 6 (2 H, s), 1 0. 8 0 (1 H, s) 1 1. 1 2 (1 H, s).



## 例 58：化合物番号 78 の化合物の製造

## (1) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (13.59 g, 70 mmol)、ベンジルブロミド (17.96 g, 105 mmol)、炭酸カリウム (19.35 g, 140 mmol)、メチルエチルケトン (350 mL) の混合物を 8 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣に 2 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (14.20 g, 71.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.58 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.26–7.43 (3H, m), 7.47–7.50 (2H, m), 8.07 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

## (2) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸

5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル (5.69 g, 20 mmol) をメタノール (20 mL)、テトラヒドロフラン (20 mL) の混合溶媒に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム (11 mL) を滴下し、8 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に 2 規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して、標題化合物の白色固体 (4.92 g, 91.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.55 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.30–7.43 (4H, m), 7.49–7.52 (2H, m), 8.09 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

## (3) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸、及び 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 24 と同様の操作を行い、標題化合物を

得た。

収率：63.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.57 (3H, s), 7.11 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.05 (1H, dd,  $J=8.4$ ,  $2.1\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.96 (1H, s), 11.97 (1H, br s).

(4) 5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号78)

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (602 mg, 1.25 mmol)、5%パラジウム炭素 (60 mg) にエタノール (6 mL)、テトラヒドロフラン (72 mL) を加え、室温で30分間水素添加した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (230 mg, 47.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.59 (3H, s), 5.35 (2H, s), 7.32-7.36 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52-7.55 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.16 (1H, dd,  $J=8.7$ ,  $2.4\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.31 (2H, s), 10.89 (1H, s).

例59：化合物番号57の化合物の製造

5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号78; 50.5 mg, 0.13 mmol) をエタノール (2 mL) に懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム (23.6 mg, 0.62 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/n-ヘキサンの懸濁洗浄して標題化合物の白色粉末 (39.7 mg, 78.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.34 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.71 (1H, q,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.18 (1H, br s), 6.97 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.48 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.32 (1H, s).

例60：化合物番号58の化合物の製造

5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号78; 100.0 mg, 0.26 mmol)をエタノール(3 mL)に溶かし、ピリジン(45  $\mu\text{L}$ , 0.56 mmol)、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(25.8 mg, 0.31 mmol)を加え、1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製して標題化合物の白色結晶(102.1 mg, 95.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.19 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.48 (1H, s).

例61：化合物番号59の化合物の製造

原料として、5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号78)、及びO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて例60と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.24 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.29-7.47 (5H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.07

(1 H, d,  $J = 2.1$  Hz), 8.46 (2 H, s), 10.87 (1 H, s), 11.47 (1 H, s).

例 6 2 : 化合物番号 6 0 の化合物の製造

(1) 5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸マロノニトリル (132 mg, 2 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、5-ホルミルサリチル酸 (332 mg, 2 mmol) を加え、氷浴で冷却した後、ベンジルアミン (0.1 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。析出した黄色結晶をろ取し、再結晶 (エタノール) して標題化合物の淡黄色固体 (139.9 mg, 32.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1 H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.09 (1 H, dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz), 8.41 (1 H, s), 8.50 (1 H, d,  $J = 2.4$  Hz).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 6 0) 原料として、5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸、及び 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 9.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.13 (1 H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.83 (1 H, s), 8.04 (1 H, dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz), 8.36 (1 H, s), 8.38 (1 H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.43 (2 H, s), 11.43 (1 H, s).

例 6 3 : 化合物番号 6 2 の化合物の製造

(1) 5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル)エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-ホルミルサリチル酸 (332 mg, 2 mmol)、シアノ酢酸メチルエステル (198 mg, 2 mmol)、酢酸 (6 mL) の混合物にトリエチルアミン (0.

2 ml) を加え、5 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を水にあげ、析出した結晶をろ取し、再結晶 (n-ヘキサン) して標題化合物の淡黄色固体 (327.7 mg, 66.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.20 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.37 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

(2) 3-({N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸 メチルエステル (化合物番号 62)

原料として、5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル)エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸、及び 3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 66.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 7.19 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.85 (1H, s), 8.20 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.45 (2H, s), 8.50 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 11.00 (1H, s), 11.03 (1H, s).

例 64: 化合物番号 61 の化合物の製造

3-({N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸 メチルエステル (化合物番号 62; 50 mg, 0.11 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム (0.11 ml, 0.22 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を再結晶 (酢酸エチル) して標題化合物の淡黄色固体 (13.5 mg, 30.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.

8.4 (1H, s), 7.94 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz), 8.38 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.45 (2H, s), 9.87 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例65：化合物番号63の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52; 475 mg, 1 mmol)、スチレン(130 mg, 1.25 mmol)、酢酸パラジウム(4.5 mg, 0.02 mmol)、トリス(オルト-トリル)ホスフィン(12.2 mg, 0.04 mmol)、ジイソプロピルアミン(388 mg, 3 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)の混合物を8時間加熱還流した。冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：イソプロピルエーテル=2：1→1：1)で精製して標題化合物の淡黄色固体(173 mg, 38.3%)を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.20-7.29 (3H, m), 7.38 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.49 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.33 (1H, br s).

例66：化合物番号66の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52; 950 mg, 2 mmol)、トリメチルシリルアセチレン(246 mg, 2.5 mmol)をトリエチルアミン(2 mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(23 mg, 0.02 mmol)、沃化第一銅(4 mg, 0.02 mmol)を添加し、次いで40℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル(100 mL)及び1規定クエン酸(100 mL)にあけて攪拌し、次いでセライト濾過した。酢酸エチル層を

水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝19：1）で精製して淡橙色固体を得た。これを *n*-ヘキサンで結晶化して標題化合物の白色結晶（286 mg, 32.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.23 (9H, s), 7.00 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.69 (1H, s).

例67：化合物番号64の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンズアミド(化合物番号66; 233 mg, 0.5 mmol)をメタノール(1 mL)に溶解し2規定水酸化ナトリウム(1 mL)を添加し、次いで室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール-水で晶析して標題化合物の灰白色結晶(67 mg, 35.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.11 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.46 (2H, s), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.62 (1H, s).

例68：化合物番号65の化合物の製造

原料として、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52)、及びフェニルアセチレンを用いて例66と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.06 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.42-7.46 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.64 (1H,

dd,  $J = 8.7, 2.1 \text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ ), 8.48 (2H, s), 10.94 (1H, s), 11.64 (1H, br s).

#### 例69：化合物番号67の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52; 200mg, 0.42mmol)、を1,2-ジメトキシエタン(3mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(16mg, 0.0014mmol)を添加し、室温で5分間攪拌した。次いでジヒドロキシフェニルボラン(57mg, 0.47mmol)及び1M炭酸ナトリウム(1.3mL)を添加し、次いで2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後希塩酸にあけて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=6:1→3:1)で精製して標題化合物の白色結晶(109mg, 61.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1H, d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ), 7.33-7.38 (1H, m), 7.48 (2H, t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ), 7.67-7.70 (2H, m), 7.79 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.4 \text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 10.92 (1H, s), 11.41 (1H, s).

#### 例70：化合物番号68の化合物の製造

原料として、N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(フェニルエチニル)ベンズアミド(化合物番号65)を用いて例58(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：86.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.88 (4H, s), 6.93 (1H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 7.15-7.34 (6H, m), 7.76 (1H, d,  $J =$



2. 4 Hz), 7. 8 4 (1H, s), 8. 4 7 (2H, s), 10. 7 9 (1H, s), 11. 1 5 (1H, s).

例 7 1 : 化合物番号 6 9 の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44. 7 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7. 1 7 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ) 7. 7 2-7. 7 5 (2H, m), 7. 8 6 (1H, s), 8. 1 7 (2H, s), 8. 3 5 (1H, s) 11. 8 8 (1H, s).

[2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸:「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ビュレティン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)」, 1996年, 第44巻, p. 734 参照]

例 7 2 : 化合物番号 7 0 の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(ペンタフルオロエチル)安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7. 1 9 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ) 7. 7 0 (1H, dd,  $J=8. 7, 2. 1\text{ Hz}$ ), 7. 8 1 (1H, d,  $J=2. 1\text{ Hz}$ ), 8. 1 7 (2H, s), 8. 3 7 (1H, s), 11. 9 2 (1H, s).

[2-ヒドロキシ-5-(ペンタフルオロメチル)安息香酸:「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ビュレティン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)」, 1996年, 第44巻, p. 734 参照]

例 7 3 : 化合物番号 7 1 の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(ピロール-1-イル)安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：57.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.27 (2H, dd,  $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.29 (2H, dd,  $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.24 (1H, s).

例74：化合物番号72の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52)、及び2-チオフェンボロン酸を用いて例69と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=5.4, 3.6\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=3.6, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=5.1, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.48 (2H, s), 10.91 (1H, s), 11.38 (1H, s).

例75：化合物番号73の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52)、及び3-チオフェンボロン酸を用いて例69と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：38.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.06 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=4.8, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.81-7.84 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 10.90 (1H, s), 11.33 (1H, s).

## 例 76 : 化合物番号 74 の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-(2-ブロモアセチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例58(3)の化合物; 4.81 g, 10 mmol)をテトラヒドロフラン(30 mL)に溶解し、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド(3.75 g, 10 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、再結晶(酢酸エチル/n-ヘキサン)して標題化合物の白色固体(2.39 g, 42.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.91 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.32-7.35 (3H, m), 7.47 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.52-7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.21 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.31 (2H, s), 10.91 (1H, s).

(2) 2-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド

2-ベンジルオキシ-5-(2-ブロモアセチル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(280 mg, 0.5 mmol)、チオアセタミド(41 mg, 0.55 mmol)、炭酸水素ナトリウム(50 mg, 0.60 mmol)、エタノール(15 mL)の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を水にあげ、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して標題化合物の白色固体(181 mg, 67.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.72 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.33–7.36 (3H, m), 7.40 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.54–7.57 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.31 (2H, s), 10.86 (1H, s).

(3) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド(化合物番号74)  
2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド(160mg, 0.3mmol)、10%Pd-C(240mg)をエタノール(10mL)に溶かし、水素雰囲気下3.5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去して標題化合物の白色固体(103.4mg, 79.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.72 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.01 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, s), 10.96 (1H, s), 11.40 (1H, s).

例77: 化合物番号75の化合物の製造

2-ベンジルオキシ-5-(2-ブロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例58(3)の化合物; 280mg, 0.5mmol)、2-アミノピリジン(51.8mg, 0.55mmol)、炭酸水素ナトリウム(50mg, 0.6mmol)、エタノール(10mL)の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:2)で精製して白色固体(130.3mg)を得た。次いでこの固体(108mg, 0.19mmol)、10%Pd-C(11mg)、エタノール(8mL)、酢酸エチル(8mL)の混合物を水素雰囲気下、

7時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：3）で精製して標題化合物の白色固体（18.3mg, 20.2%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.90 (1H, dt,  $J=6.6, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, m), 7.57 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.04 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, s), 8.48–8.56 (4H, m), 11.00 (1H, s), 11.41 (1H, s).

#### 例78：化合物番号76の化合物の製造

(1) *N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メトキシメトキシベンズアミド

*N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52; 4.75g, 10mmol)、クロロメチルメチルエーテル(1.14ml, 15mmol)、炭酸カリウム(2.76g, 20mmol)、アセトン(50mL)の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、再結晶（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）して標題化合物の白色固体（3.96g, 76.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.38 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.12 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.40 (2H, s), 10.87 (1H, s).

(2) *N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシメトキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド

*N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メト

キシメトキシベンズアミド (0.20 g, 0.39 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶かし、トリ-n-ブチル (2-ピリジル) スズ (0.13 ml, 0.41 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (32.1 mg, 0.05 mmol) を加え、100℃で1.5時間攪拌した。冷却後、反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1→1：1) で精製して標題化合物の白色粉末 (37.9 mg, 20.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.64 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.23–7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.77–7.84 (2H, m), 8.20 (2H, s), 8.31 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.68–8.70 (1H, m), 8.83 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.12 (1H, s).

(3) N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド (化合物番号76)

N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシメトキシ-5-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド (37.9 mg, 0.08 mmol) にメタノール (3 ml)、濃塩酸 (0.5 ml) を加え、2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製して標題化合物の白色粉末 (16.2 mg, 47.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.13 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, ddd,  $J=7.5, 6.3, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.86–7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, s), 8.59 (1H, d,  $J=2.4$

H z), 8.64–8.66 (1H, m), 10.97 (1H, s), 11.53 (1H, s).

#### 例 79: 化合物番号 77 の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 56.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.77 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.84 (1H, s), 10.91 (1H, s).

#### 例 80: 化合物番号 79 の化合物の製造

##### (1) 5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (5.00 g, 25.7 mmol)、炭酸カリウム (7.10 g, 51.4 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) の混合物を氷浴で冷却した後、沃化メチル (2.5 mL, 40.1 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を懸濁洗浄 (イソプロピルエーテル/ $n$ -ヘキサン) して標題化合物の白色結晶 (5.17 g, 96.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.59 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.04 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.41 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

##### (2) 5-イソブチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (0.50 g, 2.40 mmol)、tert-ブトキシカリウム (0.81 g, 7.22 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) の混合物を氷浴で冷却した後、沃化メチル (0.5 mL, 8.03 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水に

あけ、塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→2：1）で精製して標題化合物の薄黄色オイル（143.1mg, 25.2%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.52 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(3) 5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸

5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル（143.1mg, 0.60mmol）をメタノール（5mL）に溶かし、2規定水酸化ナトリウム溶液（1mL）を加え、1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して標題化合物の白色結晶（134mg, 収率：定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.59 (1H, m), 4.15 (3H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ).

(4) 5-イソブチリル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド

原料として、5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.64 (1H, m), 4.20 (3H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ),



7. 65 (1H, s), 8. 19 (2H, s), 8. 22 (1H, dd,  $J=8.7$ , 2. 1Hz), 8. 88 (1H, d,  $J=2.1$ Hz), 9. 98 (1H, s).

(5) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-イソブチリルベンズアミド (化合物番号79)

5-イソブチリル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド (143. 4mg, 0. 33mmol)、2, 4, 6-コリジン (3ml)、沃化リチウム (53. 1mg, 0. 40mmol) の混合物を1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を2N塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製し、結晶化 (酢酸エチル/イソプロピルエーテル) して標題化合物の白色結晶 (90. 3mg, 65. 3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1. 12 (6H, d,  $J=6.9$ Hz), 3. 66 (1H, m), 7. 12 (1H, d,  $J=8.4$ Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 07 (1H, dd,  $J=8.4$ , 2. 4Hz), 8. 45 (1H, d,  $J=2.4$ Hz), 8. 47 (2H, s), 10. 93 (1H, s), 11. 95 (1H, brs).

例81：化合物番号81の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシイソフタル酸-1-メチルエステル、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：91. 5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3. 85 (3H, s), 7. 12 (1H, d,  $J=8.4$ Hz), 7. 86 (1H, s), 8. 02 (1H, dd,  $J=8.7$ , 2. 4Hz), 8. 46-8. 47 (3H, m), 10. 96 (1H, s), 12. 03 (1H, brs).

[4-ヒドロキシイソフタル酸-1-メチルエステル：「ジャーナル・オブ・ザ・

ケミカル・ソサイエティー (Journal of the Chemical Society)」、(英国), 1956年, p. 3099-3107 参照]

#### 例 8 2 : 化合物番号 8 0 の化合物の製造

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -4-ヒドロキシイソフタルミン酸 メチルエステル (化合物番号 8 1 ; 2.85 g, 7 mmol) をメタノール (14 mL)、テトラヒドロフラン (14 mL) の混合溶媒に懸濁し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (14 mL) を滴下、次いで 2 時間加熱還流した。冷却後、2 規定塩酸 (20 mL) を添加し、析出した固体を濾取、水洗、乾燥して標題化合物の白色結晶 (2.68 g, 97.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.10 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.01 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.47 (2H, s), 8.48 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 10.97 (1H, s), 11.98 (1H, brs).

以下の実施例において例 8 2 の方法が引用されている場合、塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

#### 例 8 3 : 化合物番号 8 2 の化合物の製造

4-ヒドロキシイソフタル酸 (182 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリン (687 mg, 3 mmol)、三塩化リン (87  $\mu$ l ; 1 mmol)、トルエン (10 mL) を用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物の白色結晶 (151 mg, 25.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.18 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.11 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.50 (2H, s), 8.54 (2H, s), 8.56 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 10.79 (1H, s), 10.99 (1H, s), 11.84 (1H, brs).

## 例 8 4 : 化合物番号 8 3 の化合物の製造

(1) 4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] イソフタラミン酸 メチルエステル

水素化ナトリウム (60%; 1.04 g, 26 mmol) を n-ヘキサンで洗浄して N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) に懸濁し、氷浴で冷却しながら N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシイソフタラミン酸 メチルエステル (化合物番号 81; 8.15 g, 20 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後、室温で 1 時間攪拌した後、ベンジルブロミド (4.45 g, 26 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を加え、60℃で 3 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を再結晶 (酢酸エチル/n-ヘキサン) して標題化合物の白色固体 (5.38 g, 54.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.87 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.33-7.36 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.53-7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.15 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=2.1$  Hz) 8.28 (2H, s), 10.87 (1H, s).

(2) 4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] イソフタラミン酸

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] イソフタラミン酸 メチルエステルを用いて例 8 2 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.7%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.32 (2H, s), 7.32-7.34 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.52-7.56 (2

H, m), 7.81 (1H, s), 8.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.28 (2H, s), 10.85 (1H, s), 13.81 (1H, br s).

(3) 4-ベンジルオキシ-N<sup>3</sup>-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルイソフタルアミド

4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(242 mg, 0.50 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(41 mg, 0.50 mmol)、トリエチルアミン(51 mg, 0.50 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、氷冷下WSC $\cdot$ HCl(95 mg, 0.50 mmol)を加え、その後室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製して標題化合物の白色固体(165 mg, 64.9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.99(6H, s) 5.29(2H, s), 7.32-7.38(4H, m), 7.52-7.56(2H, m), 7.64(1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 7.73(1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.80(1H, s), 8.28(2H, s), 10.83(1H, s).

以下の実施例において例84(3)の方法が引用されている場合、塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

(4) N<sup>3</sup>-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルイソフタルアミド(化合物番号83)

4-ベンジルオキシ-N<sup>3</sup>-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルイソフタルアミド(141 mg, 0.28 mmol)、5% Pd-C(14 mg)のエタノール(5 mL)、酢酸エチル(5 mL)混合溶液を、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去し

て標題化合物の白色固体 (106mg, 91.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.98 (6H, s), 7.02 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 11.10 (1H, brs), 11.63 (1H, brs).

例85: 化合物番号84の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(例84(2)の化合物)、及びピペリジンを用いて例84(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 56.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.53-1.70 (6H, m), 3.44 (2H, brs), 3.70 (2H, brs), 5.26 (2H, s), 7.24 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.52-7.58 (5H, m), 7.66 (2H, s), 7.74 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 10.27 (1H, s).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド(化合物番号84)

原料として、2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミドを用いて例84(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 96.3% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.51 (4H, brs), 1.60-1.65 (2H, m), 3.47 (4H, brs), 7.04 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 10.99 (1

H, s), 11.64 (1H, br s).

#### 例 86 : 化合物番号 85 の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(例 84 (2) の化合物)、及び 4-ベンジルピペリジンを用いて例 84 (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 76.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.18–1.38 (2H, m), 1.67 (1H, br s), 1.74 (1H, br s), 1.84–1.93 (1H, m), 2.60 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.83 (1H, br s), 3.10 (1H, br s), 3.78 (1H, br s), 4.59 (1H, br s), 5.34 (2H, s), 7.15–7.18 (3H, m), 7.24–7.28 (2H, m), 7.40–7.46 (4H, m), 7.57–7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.96 (2H, s), 8.05 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド(化合物番号 85)

原料として、2-ベンジルオキシ-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミドを用いて例 84 (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 54.3% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.08–1.22 (2H, m), 1.59–1.62 (2H, m), 1.77–1.80 (1H, m), 2.50–2.55 (2H, m), 2.87 (2H, br s), 3.75 (1H, br), 4.39 (1H, br), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.17–7.20 (3H,

m), 7.28 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz), 7.84 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.65 (1H, s).

例87: 化合物番号86の化合物の製造

(1) 2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸

メチル 2-メトキシ-5-スルファモイルベンゾエート (4.91 g, 20 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム溶液 (30 mL, 60 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、析出した固体をろ取して、標題化合物の白色固体 (4.55 g, 98.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.89 (3H, s), 7.30 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.32 (2H, s), 7.92 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 13.03 (1H, br).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド

原料として、2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 24.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.97 (3H, s), 7.38 (2H, s), 7.39 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.43 (2H, s), 10.87 (1H, s).

(3) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド (442 mg, 1.0 mmol)、沃化メチル (710

mg, 5.0 mmol)、炭酸カリウム (415 mg, 3.0 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 懸濁液を3時間加熱還流した。反応混合液を室温まで冷却後水にあげ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン、酢酸エチル (2:1) の混合溶媒より再結晶して標題化合物の白色固体 (207 mg, 44.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.62 (6H, s), 3.99 (3H, s), 7.45 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ) 8.43 (2H, s), 10.90 (1H, s).

(4) N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ジメチルスルファモイル-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号86)

原料として、N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミドを用いて例80 (5) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.61 (6H, s), 7.20 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ) 8.45 (2H, s), 11.16 (1H, s), 12.15 (1H, br).

例88: 化合物番号87の化合物の製造

(1) N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシ-5- (ピロール-1-スルホニル) ベンズアミド

N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド (例87 (2) の化合物; 442 mg, 1 mmol)、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (159 mg, 1.2 mmol)、酢酸 (5 mL) の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を水にあげ、酢酸エ



チルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：2）で精製して標題化合物の白色固体（436.5mg, 88.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.96 (3H, s), 6.36 (2H, dd,  $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, dd,  $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.80 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ) 8.18 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.38 (2H, s), 10.92 (1H, s).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピロール-1-スルホニル)ベンズアミド (化合物番号87)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-(ピロール-1-スルホニル)ベンズアミドを用いて例80(5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.4%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.36 (2H, dd,  $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, dd,  $J=2.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ) 8.31 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.42 (2H, s), 10.98 (1H, s).

例89：化合物番号88の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (化合物番号53) を用いて例84(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：98.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.79 (2H, br s), 6.76 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, s), 7.09 (1H, dd,  $J=2.$

1, 1.2 Hz), 7.80 (1H, s), 8.45 (2H, s), 10.30 (1H, br), 10.84 (1H, s).

例 90 : 化合物番号 89 の化合物の製造

原料として、5-ジメチルアミノサリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 28.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.85 (6H, s), 6.92 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.01 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.62 (1H, s), 10.83 (1H, s).

例 91 : 化合物番号 90 の化合物の製造

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 88 ; 364 mg, 1 mmol)、ピリジン (95 mg, 1.2 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) の混合物を氷冷し、ベンゾイルクロリド (155 mg, 1.1 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して標題化合物の白色固体 (121 mg, 25.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.51-7.62 (3H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.83 (1H, s), 7.98 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.49 (2H, s), 10.27 (1H, s), 10.89 (1H, s), 11.07 (1H, s).

例 92 : 化合物番号 91 の化合物の製造

5-アミノ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 88 ; 100.2 mg, 0.28 mmol) を

アセトニトリル (4 ml) 溶かし、4-ジメチルアミノピリジン (3 mg), フェニルイソシアネート (30  $\mu$ l, 0.28 mmol) を加え、60℃で5分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製して標題化合物の薄褐色固体 (54.8 mg, 41.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.93–6.98 (1H, m), 6.97 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.27 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.34–7.46 (2H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.83 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.47 (2H, s), 8.56 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.87 (1H, s), 10.89 (1H, s).

#### 例93: 化合物番号92の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号88)、及びフェニルイソチオシアネートを用いて例92と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.13 (1H, tt,  $J=7.5, 1.2$  Hz), 7.34 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.45–7.51 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.47 (2H, s), 9.65 (1H, s), 9.74 (1H, s), 10.84 (1H, s), 11.32 (1H, s).

#### 例94: 化合物番号93の化合物の製造

原料として、5-[(4-ニトロフェニル)ジアゼニル]サリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 11.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.23 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.87 (1H, s), 8.06 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.10 (1H, d

d,  $J = 9.0$ ,  $2.4 \text{ Hz}$ ),  $8.44$  ( $2\text{H}$ , d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ ),  $8.50$  ( $2\text{H}$ , s),  $8.53$  ( $1\text{H}$ , d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ),  $11.13$  ( $1\text{H}$ , s),  $12.14$  ( $1\text{H}$ , br).

#### 例 95 : 化合物番号 94 の化合物の製造

原料として、5-([ (4-ピリジン-2-イル) スルファモイル] フェニル} ジアゼニル) サリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 :  $7.9\%$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$   $6.87$  ( $1\text{H}$ , t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ),  $7.22$  ( $1\text{H}$ , d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ),  $7.21-7.23$  ( $1\text{H}$ , m),  $7.77$  ( $1\text{H}$ , t,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ),  $7.87$  ( $1\text{H}$ , s),  $7.95-7.98$  ( $3\text{H}$ , m),  $8.03-8.07$  ( $4\text{H}$ , m),  $8.47$  ( $1\text{H}$ , d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ),  $8.49$  ( $2\text{H}$ , s),  $11.14$  ( $1\text{H}$ , s),  $12.03$  ( $1\text{H}$ , br).

#### 例 96 : 化合物番号 96 の化合物の製造

N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 50 ;  $1.51 \text{ g}$ ,  $3 \text{ mmol}$ )、ピリジン ( $285 \text{ mg}$ ,  $3.6 \text{ mmol}$ ) をテトラヒドロフラン ( $6 \text{ mL}$ ) に溶解し、氷冷下、アセチルクロリド ( $234 \text{ mg}$ ,  $3.3 \text{ mmol}$ ) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に 2 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣を n-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 ( $1.06 \text{ g}$ ,  $83.0\%$ ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$   $2.22$  ( $3\text{H}$ , s),  $7.35$  ( $1\text{H}$ , d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ ),  $7.71$  ( $1\text{H}$ , dd,  $J = 8.7, 2.7 \text{ Hz}$ ),  $7.85$  ( $1\text{H}$ , s),  $7.88$  ( $1\text{H}$ , d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ),  $8.37$  ( $2\text{H}$ , s),  $11.05$  ( $1\text{H}$ , br s).

以下の実施例において例 96 の方法が引用されている場合、塩基としては、ピリ

ジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン等の溶媒を用いた。

例 9 7 : 化合物番号 9 7 の化合物の製造

(1) 4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステルを用いて例 8 2 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 88.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.16 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, s), 9.57 (1H, s), 12.74 (1H, s).

(2) 4-アセチルアミノ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸、及び 3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 2 4 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 23.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.17 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.77-7.82 (3H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.66 (1H, s), 10.68 (1H, s).

(3) 4-アセチルアミノ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 9 7)

原料として、4-アセチルアミノ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを用いて例 8 0 (5) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 72.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.17 (3H, s), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.44 (2H, s), 9.45 (1

H, s), 11.16 (1H, br s), 11.63 (1H, br s).

例98：化合物番号98の化合物の製造

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：55.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.05–7.08 (2H, m), 7.84–7.87 (2H, m), 8.45 (2H, s), 10.84 (1H, s) 11.64 (1H, br s).

例99：化合物番号99の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) -2-ブロモアニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：14.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.11 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.03 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 11.26 (1H, br s).

例100：化合物番号100の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：3.6%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43–7.48 (2H, m), 6.61 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 11.31 (1H, s).

例101：化合物番号101の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：24.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ) 8.11 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, s), 11.02 (1H, s), 12.34 (1H, s).

例102：化合物番号102の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：1.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, s), 7.32 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, s), 8.69 (1H, s), 11.19 (1H, s).

例103：化合物番号103の化合物の製造

原料として、N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号100)、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (3H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, s), 8.73 (1H, s).

例104：化合物番号104の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.

4.2 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz), 7.74 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.77 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 10.76 (1H, s), 12.22 (1H, s).

例105：化合物番号105の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：21.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz), 7.80-7.85 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 10.80 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例106：化合物番号106の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：50.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.7$  Hz), 7.62 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.20 (1H, s), 10.64 (1H, s), 11.60 (1H, s).

例107：化合物番号107の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 71.7% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.46 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$



H z), 7.58 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.49 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 10.82 (1H, s), 12.13 (1H, br s).

例108: 化合物番号108の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 72.1% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 7.03 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.99–8.03 (1H, m), 8.21 (1H, dd,  $J=6.6, 2.4$  Hz), 10.63 (1H, s), 11.58 (1H, s).

例109: 化合物番号109の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 37.4%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 10.68 (1H, s), 11.52 (1H, br s).

例110: 化合物番号110の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$

H z), 7.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 1.4, 2.1 Hz), 7.99 (1H, s), 10.73 (1H, s), 11.46 (1H, s).

例 111 : 化合物番号 111 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 73.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.72 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.69 (1H, s), 11.45 (1H, s).

例 112 : 化合物番号 112 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 77.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.58-7.61 (2H, m), 7.95 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.71 (1H, d, J = 7.5 Hz), 10.90 (1H, s), 12.23 (1H, s).

例 113 : 化合物番号 113 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 49.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 2.7 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.7 Hz), 11.14 (1H,

s), 12.39 (1H, s).

例114: 化合物番号114の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, ddd,  $J=8.1, 2.4, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.12 (1H, s), 12.42 (1H, s).

例115: 化合物番号115の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.23-8.24 (2H, m), 8.43 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 11.02 (1H, s), 11.30 (1H, br).

例116: 化合物番号116の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.01 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 12.04 (1H, s), 12.20 (1H, s).

## 例 1 1 7 : 化合物番号 1 1 7 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 4 9 . 7 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.16 (2H, s), 8.42 (1H, s), 10.93 (1H, s), 11.36 (1H, s).

## 例 1 1 8 : 化合物番号 1 1 8 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 1 4 . 5 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.36 (3H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.43 (1H, s), 12.08 (1H, s).

## 例 1 1 9 : 化合物番号 1 1 9 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 8 0 . 2 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.65 (1H, s), 11.68 (1H, br).

## 例 1 2 0 : 化合物番号 1 2 0 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.39 (3H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.44–7.54 (3H, m), 7.99 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, s), 10.52 (1H, s), 12.17 (1H, br s).

例121：化合物番号121の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.89 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.47 (1H, s), 11.78 (1H, s).

例122：化合物番号122の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, s), 7.57–7.61 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.57 (1H, s), 11.56 (1H, s).

例123：化合物番号123の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：71.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.99 (3H, s), 7.03 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.47–7.51 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.82 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ) 11.03 (1H, s), 12.19 (1H, s).

例124：化合物番号124の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：83.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.00 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.47–7.52 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.83 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.05 (1H, s), 12.17 (1H, s).

例125：化合物番号125の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.57 (3H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.79 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例126：化合物番号126の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を

得た。

収率：44.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.86–1.91 (4H, m), 3.20–3.26 (4H, m), 6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.54 (1H, s), 12.21 (1H, s).

例127：化合物番号127の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-モルホリノー5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.90 (4H, dd,  $J=4.5, 4.2\text{ Hz}$ ), 3.84 (4H, dd,  $J=4.8, 4.2\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, s), 7.61 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, s), 11.21 (1H, s), 12.04 (1H, s).

例128：化合物番号128の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.0%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.95 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 10.65 (1H, s), 11.59 (1H, s).

例129：化合物番号129の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-4-(トリフルオロメチ

ル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 11.15 (1H, s), 12.42 (1H, s).

例 130: 化合物番号 130 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 113)、及びアセチルクロリドを用いて例 96 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.39 (3H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, ddd,  $J=8.7, 2.4, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.51-7.56 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, s), 8.94 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ).

例 131: 化合物番号 131 の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：31.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, dd,  $J=9.0, 3.3\text{ Hz}$ ), 8.82 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.93 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.18 (1H, s).

例 132: 化合物番号 132 の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)



ル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：15.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.26–7.31 (2H, m), 7.37 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, br s), 8.80 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 11.33 (1H, br s).

例 1 3 3 : 化合物番号 1 3 3 の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：56.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.52–7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例 1 3 4 : 化合物番号 1 3 4 の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：70.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.29 (3H, s), 6.91 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, ddd,  $J=8.3, 2.2, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, dd,  $J=8.5, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 10.64 (1H, s), 11.25 (1H, s).

例 1 3 5 : 化合物番号 1 3 5 の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-メチル-3-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：63.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.29 (3H, s), 2.42 (3H, s), 6.89 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 2.1, 0.6 Hz), 7.44 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, dd,  $J=8.4$ , 1.8 Hz), 8.13 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.50 (1H, s), 11.42 (1H, s).

例136: 化合物番号136の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14.2%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.94 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 2.4, 0.6 Hz), 7.44 (1H, dd,  $J=8.1$ , 1.5 Hz), 7.52 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.55 (1H, s), 11.72 (1H, s).

例137: 化合物番号137の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.1%、微黄色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.35 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.88 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, dd,  $J=8.1$ , 1.8 Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=9.0$ , 2.7 Hz), 8.04 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.42 (1H, s), 11.54 (1H, s).

例138: 化合物番号138の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメ

チル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.93 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.25–7.28 (2H, m), 7.36 (1H, ddd,  $J=8.4, 2.1, 0.9\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, br s), 8.73 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 11.69 (1H, s).

例 139：化合物番号 139 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及びアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：68.8%

mp 229–230°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.96 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.12–7.18 (1H, m), 7.35–7.41 (2H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.67–7.71 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.43 (1H, s), 11.87 (1H, s).

例 140：化合物番号 140 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-クロロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：63.1%

mp 231–232°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.97 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.19–7.22 (1H, m), 7.38–7.43 (1H, m), 7.57–7.63 (2H, m), 7.91–7.92 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.49 (1H, s), 11.64 (1H, s).

例 141：化合物番号 141 の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：東京化成社

カタログコード番号：B 0 8 9 7

例 1 4 2：化合物番号 1 4 2 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 5-ジクロロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：1 0 . 8 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7. 0 8 (1 H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7. 2 4–7. 2 8 (1 H, m), 7. 5 0–7. 5 4 (1 H, m), 7. 6 1 (1 H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7. 9 7 (1 H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8. 5 8 (1 H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11. 0 2 (1 H, s), 12. 3 5 (1 H, br s).

例 1 4 3：化合物番号 1 4 3 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3, 4-ジクロロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：5 8 . 2 %

mp 2 4 9–2 5 1 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6. 9 7 (1 H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7. 5 7–7. 7 0 (3 H, m), 7. 9 8 (1 H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8. 1 0 (1 H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10. 5 4 (1 H, s), 11. 5 5 (1 H, s).

例 1 4 4：化合物番号 1 4 4 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3, 5-ジフルオロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：3 6 . 3 %

mp 2 5 9–2 6 1 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6. 9 6–7. 0 4 (2 H, m), 7. 4 5–7. 5 4 (2 H, m), 7. 5 8 (1 H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7. 9 4 (1 H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10. 6 0 (1 H, s) 11. 4 8 (1 H,

s).

例 1 4 5 : 化合物番号 1 7 2 の化合物の製造

原料として、*O*-アセチルサリチル酸クロリド、及び 3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 2 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 73.5%

mp 167-168°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.35 (3H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.52-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, brs).

例 1 4 6 : 化合物番号 1 4 5 の化合物の製造

原料として、2-アセトキシ-N-(3, 5-ジクロロフェニル)ベンズアミド (化合物番号 1 7 2) を用いて例 2 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 60.3%

mp 218-219°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  6.95-7.02 (2H, m), 7.35-7.36 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.83-7.87 (3H, m), 10.54 (1H, s), 11.35 (1H, s).

例 1 4 7 : 化合物番号 1 4 6 の化合物の製造

原料として、5-フルオロサリチル酸、及び 3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 33.3%

mp 258-260°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.00-7.05 (1H, m), 7.28-7.37 (2H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=9.3, 3.3\text{ Hz}$ ), 7.84 (2H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.56 (1H, s), 11.23 (1H, s).

## 例 1 4 8 : 化合物番号 1 4 7 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 4 1 . 2 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7 . 0 3 (1 H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7 . 3 6 – 7 . 3 7 (1 H, m), 7 . 4 8 (1 H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7 . 8 3 – 7 . 8 4 (3 H, m), 1 0 . 5 6 (1 H, s), 1 1 . 4 4 (1 H, s).

## 例 1 4 9 : 化合物番号 1 4 8 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び 3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 6 1 . 6 %

mp 2 4 3 – 2 4 4 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  6 . 9 8 (1 H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7 . 3 6 – 7 . 3 7 (1 H, m), 7 . 5 9 (1 H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7 . 8 3 (2 H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7 . 9 5 (1 H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 1 0 . 5 6 (1 H, s), 1 1 . 4 6 (1 H, s).

## 例 1 5 0 : 化合物番号 1 4 9 の化合物の製造

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び 3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 6 5 . 4 %

mp 2 4 4 – 2 4 5 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  6 . 8 4 (1 H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7 . 3 5 – 7 . 3 7 (1 H, m), 7 . 7 2 (1 H, dd,  $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ), 7 . 8 3 (2 H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8 . 0 9 (1 H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 1 0 . 5 5 (1 H, s), 1 1 . 4 5 (1 H, s).

## 例 1 5 1 : 化合物番号 1 5 0 の化合物の製造

原料として、3, 5-ジブロモサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.2%

mp 181-182°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.42-7.43 (1H, m), 7.80 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.82 (1H, s).

例152：化合物番号151の化合物の製造

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：57.2%

mp 255-256°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.03-7.06 (2H, m), 7.34-7.36 (1H, m), 7.82-7.85 (3H, m), 10.51 (1H, s), 11.70 (1H, br s).

例153：化合物番号152の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：83.1%

mp 232-233°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.16 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.37-7.39 (1H, m), 7.84 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 10.83 (1H, s).

例154：化合物番号153の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：71.0%

mp 216–217°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.28 (3H, s), 6.90 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.34–7.36 (1H, m), 7.67 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 10.52 (1H, s), 11.15 (1H, s).

例155：化合物番号154の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：29.8%

mp 230–232°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.76 (3H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.35–7.36 (1H, m), 7.40 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.55 (1H, s), 10.95 (1H, s).

例156：化合物番号155の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 4, 5-トリクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：78.6%

mp 297–299°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 10.58 (1H, s), 11.49 (1H, s).

例157：化合物番号156の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：22.5%



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.96 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.76 (2H, s), 8.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.03 (1H, s), 10.36 (1H, s), 11.67 (1H, brs).

例158: 化合物番号157の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.38 (1H, brs), 11.74 (1H, brs).

例159: 化合物番号158の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 32.2%

mp 258–260°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98–7.02 (1H, m), 7.59–7.63 (1H, m), 7.96–7.97 (1H, m), 8.56–8.58 (1H, m), 9.03–9.05 (2H, m), 11.04 (1H, s), 11.39 (1H, brs).

例160: 化合物番号159の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 75.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.35–7.38 (2H, m), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7,$

2. 7 Hz), 8. 07 (1H, d, J=2. 4 Hz), 10. 22 (1H, s), 12. 38 (1H, br s).

例161：化合物番号160の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-[(1, 1-ジメチル)エチル]-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89. 5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1. 28 (9H, s), 3. 33 (3H, s), 7. 01 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 05 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 11 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4 Hz), 7. 47 (1H, dd, J=9. 0, 3. 0 Hz), 7. 99 (1H, d, J=3. 0 Hz), 8. 49 (1H, d, J=2. 4 Hz), 10. 78 (1H, s), 12. 03 (1H, s).

例162：化合物番号161の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジメチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58. 1%

mp 188-190°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2. 28 (6H, s), 6. 80 (1H, s), 6. 96 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 33 (2H, s), 7. 58 (1H, dd, J=9. 0, 2. 4 Hz), 8. 10 (1H, d, J=2. 4 Hz), 10. 29 (1H, s), 11. 93 (1H, br s).

例163：化合物番号162の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34. 1%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1. 26 (18H, s), 6. 99 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 29 (1H, t, J=1. 8 Hz), 7. 39 (1, dd, J=9. 0, 2. 4 Hz), 7. 41 (2H, d, J=1. 5 Hz), 7. 51 (1

H, d,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, br s), 12.01 (1H, s).

例164：化合物番号163の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3,5-ビス[(1,1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.30 (18H, s), 6.95 (1H, d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, t,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ), 10.39 (1H, s), 11.98 (1H, s).

例165：化合物番号164の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.23 (6H, s), 1.24 (6H, s), 1.64 (4H, s), 2.19 (3H, s), 7.13 (1H, d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, s), 7.49 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.7 \text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ), 10.23 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例166：化合物番号165の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノビフェニルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.6%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ), 7.35-7.44 (1H, m), 7.45-7.54 (5H, m), 7.65-7.68 (2H, m), 7.72 (1H, dt,  $J = 7.2, 2.1 \text{ Hz}$ ), 7.99

(1 H, d,  $J = 3.0$  Hz), 8.03 (1 H, m), 10.50 (1 H, s), 11.83 (1 H, br s).

例167：化合物番号166の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-メトキシビフェニルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：37.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.95 (3 H, s), 7.08 (1 H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.20 (1 H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.34 (1 H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.40–7.50 (4 H, m), 7.62 (1 H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.00 (1 H, d,  $J = 3.0$  Hz), 8.77 (1 H, d,  $J = 2.1$  Hz), 10.92 (1 H, s), 12.09 (1 H, s).

例168：化合物番号167の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2, 5-ジメトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：39.7%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.72 (3 H, s), 3.84 (3 H, s), 6.66 (1 H, ddd,  $J = 9.0, 3.0, 0.6$  Hz), 6.99–7.03 (2 H, m), 7.58 (1 H, ddd,  $J = 9.0, 2.7, 0.6$  Hz), 8.10 (1 H, dd,  $J = 2.4, 0.6$  Hz), 8.12 (1 H, d,  $J = 3.0$  Hz), 10.87 (1 H, s), 12.08 (1 H, s).

例169：化合物番号168の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジメトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.3%

mp 207–209°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.75 (6 H, s), 6.30–6.32 (1 H, m), 6.94–6.97 (3 H, m), 7.57 (1 H, dd,  $J = 8.$

7, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.32 (1H, s), 11.78 (1H, s).

例170: 化合物番号169の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アセチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 80.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.60 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.54 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, dq, J = 7.8, 0.9 Hz), 7.96–8.00 (2H, m), 8.30 (1H, t, J = 1.8 Hz), 10.56 (1H, s), 11.75 (1H, s).

例171: 化合物番号170の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び5-アミノイソフタル酸 ジメチルエステルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 74.1%

mp 254–256°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.92 (6H, s), 6.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.24–8.25 (1H, m), 8.62 (2H, m), 10.71 (1H, s), 11.57 (1H, s).

例172: 化合物番号171の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Maybridge社

カタログ番号: RDR 01434

例173: 化合物番号173の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2,5-ビス[(1,1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.28 (3H, s), 6.89 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.15 (1H, s), 11.98 (1H, br s).

例174：化合物番号174の化合物の製造

原料として、N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号162)、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34 (18H, s), 2.36 (3H, s), 7.12 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, s).

例175：化合物番号175の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：46.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.37 (18H, s), 7.13 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, s), 8.33 (1H, dd,  $J=9.3, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 13.14 (1H, s).

例176：化合物番号176の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (18H, s), 2.35 (3H, s), 6.94 (1H, d,  $H=8.4\text{ Hz}$ ), 7.23–7.28 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s), 11.86 (1H, s).

例177: 化合物番号177の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.30 (18H, s), 3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.19–7.20 (1H, m), 7.52–7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例178: 化合物番号178の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N- {5- [(1, 1-ジメチル) エチル] -2-メトキシフェニル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号160)、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 87.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.93 (1H, s).

例179: 化合物番号179の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び5- [(1, 1-ジメチル) エチル] -2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 84.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (9H, s), 2.34 (3H, s),

3.93 (3H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8$  Hz), 7.27 (1H, br s), 8.48 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.61 (1H, br s), 11.95 (1H, s).

例180：化合物番号180の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.0%

mp 212°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.94 (1H, br d,  $J=8.0$  Hz), 7.25 (1H, br d,  $J=3.2$  Hz), 7.56 (2H, m), 8.05 (1H, d,  $J=2.8$  Hz).

例181：化合物番号186の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール

1-ブロモ-3,3-ジメチル-2-ブタノン(5.03g, 28.1mmol)、チオウレア(2.35g, 30.9mmol)、エタノール(30mL)の混合物を1.5時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1→1:1)で精製して標題化合物の黄白色粉末(3.99g, 90.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.26 (9H, s), 4.96 (2H, br s), 6.09 (1H, s).

以下の実施例において例181(1)の方法が引用されている場合、反応溶媒としては、エタノール等の溶媒を用いた。

(2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]}



チアゾール-2-イル} ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.31 (9H, s), 2.44 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.13 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.72 (1H, br s).

(3) 5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号186)

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド (100.1 mg, 0.25 mmol) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶かし、2規定水酸化ナトリウム (0.2 mL) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化 (イソプロピルエーテル/ $n$ -ヘキサン) して標題化合物の白色粉末 (70.1 mg, 78.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.30 (9H, s), 6.80 (1H, br s), 6.95 (1H, br s), 7.57 (1H, br s), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.82 (1H, br s), 13.27 (1H, br s).

例182：化合物番号181の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド (例181 (2) の化合物; 0.20 g, 0.50 mmol) をアセトニトリル (10 mL) に溶かし、N-ブロモスクシンイミ

ド (97.9 mg, 0.55 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製して標題化合物を粗生成物として得た。

(2) 5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号181)

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.9% (2工程)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.42 (9H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.79 (1H, brs), 12.00 (1H, brs).

例183: 化合物番号182の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 22.4%

mp 215°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

[2-アミノ-5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール:「ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)」, (米国), 1991年, 第28巻, p. 1017 参照]

例184: 化合物番号183の化合物の製造

(1)  $\alpha$ -ブロモ-ピバロイルアセトニトリル

ピバロイルアセトニトリル (1.00 g, 7.99 mmol) を四塩化炭素 (15 mL) に溶かし、N-ブロモスクシンイミド (1.42 g, 7.99 mmol) を加え、15 分間加熱還流した。冷却後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製して標題化合物の黄褐色オイル (1.43 g, 87.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 5.10 (1H, s).

以下の実施例において例 184 (1) の方法が引用されている場合、ブロモ化剤としては、N-ブロモスクシンイミドを用いた。また、反応溶媒としては、四塩化炭素等の溶媒を用いた。

(2) 2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール原料として、 $\alpha$ -ブロモ-ピバロイルアセトニトリル、及びチオウレアを用いて例 181 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (9H, s), 5.32 (2H, s).

(3) 5-クロロ-N-{5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 183)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾールを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：63.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.43 (9H, s), 7.06 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 12.31 (2H, br).

例 185：化合物番号 184 の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール (例 184 (2) の化合物) を用いて例 16

と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.43 (9H, s), 7.00 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.75 (1H, br), 12.43 (1H, br).

例186：化合物番号185の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.33 (3H, s), 6.91 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.54 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ).

例187：化合物番号187の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ジメチルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：14.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 6.89 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 13.23 (1H, br s).

例188：化合物番号188の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：27.7%

mp 243-244°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.47 (3H, s), 6.92 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.36-7.41 (1H, m), 7.44-7.50 (2H,

m), 7.53 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.57–7.61 (2H, m), 8.16 (1H, d,  $J=2.7$  Hz).

[2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾール:「薬学雑誌:ジャーナル・オブ・ザ・ファーマシューティカル・ソサエティ・オブ・ジャパン (Yakugaku Zasshi: Journal of The Pharmaceutical Society of Japan)」, 1961年, 第81巻, p. 1456 参照]

#### 例189: 化合物番号189の化合物の製造

原料として、(4-フルオロフェニル) アセトンを用いて例184 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.8% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブロモ- (4-フルオロフェニル) アセトン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.33 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.07 (2H, t,  $J=8.7$  Hz), 7.43 (2H, dd,  $J=8.7, 5.1$  Hz).

(2) 2-アミノ-4-メチル-5- (4-フルオロフェニル) チアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.27 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.07 (2H, t,  $J=8.7$  Hz), 7.32 (2H, dd,  $J=8.7, 5.4$  Hz).

(3) 5-ブロモ-N- [4-メチル-5- (4-フルオロフェニル) チアゾール-2-イル] -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号189)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.33 (2H, t,  $J=8.7$  Hz), 7.52–7.59 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 12.01–13.65 (2H, br).

#### 例190: 化合物番号190の化合物の製造

原料として、3-(トリフルオロメチル) フェニルアセトンを用いて例184 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：39.8% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.38 (3H, s), 5.43 (1H, s), 7.52 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.61–7.66 (2H, m), 7.69–7.70 (1H, m).

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.32 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.46–7.56 (3H, m), 7.59–7.61 (1H, m).

(3) 5-ブロモ-N-{4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号190)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.40 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.71–7.84 (4H, m), (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.09 (1H, br), 12.91–13.63 (1H, br).

例191：化合物番号191の化合物の製造

原料として、2,2-ジメチル-3-ヘキサノンを用いて例184(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17.0% (3工程)

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.32 (9H, s), 2.79 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.63 (2H, br s).

(3) 5-ブロモ-N-[4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号191)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.4

1 (9H, s), 2.88 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.46 (2H, br).

例192: 化合物番号192の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-エチル-5-フェニルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 17.4%

mp 224-225°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 2.70 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, brd,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.39-7.42 (1H, m), 7.45-7.51 (4H, m), 7.56 (1H, brd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 11.98 (1H, brs).

例193: 化合物番号193の化合物の製造

原料として、ベンジルイソプロピルケトンを用いて例184(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.4% (3工程)

(2) 2-アミノ-4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.23 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.05 (1H, m), 4.94 (2H, s), 7.28-7.41 (5H, m).

(3) 5-ブロモ-N-(4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号193)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.26 (6H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.15 (1H, m), 6.98 (1H, brs), 7.43-7.53 (5H, m), 7.59 (1H, brs), 8.08 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.90 (1H, brd), 13.33 (1H, brd).

例194: 化合物番号194の化合物の製造

原料として、1-フェニル-2-ヘキサノンを用いて例184(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：52.6% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブロモ-1-フェニル-2-ヘキサノン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.19–1.32 (2H, m), 1.50–1.60 (2H, m), 2.59 (2H, td,  $J=7.5, 3.9\text{ Hz}$ ), 5.44 (1H, s), 7.34–7.45 (5H, m).

(2) 2-アミノ-4-ブチル-5-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.89 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.28–1.41 (2H, m), 1.61–1.71 (2H, m), 2.56–2.61 (2H, m), 4.87 (2H, s), 7.25–7.40 (5H, m).

(3) 5-ブロモ-N-(4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号194)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.85 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.23–1.35 (2H, m), 1.59–1.69 (2H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.39–7.59 (6H, m), 8.07 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.93 (1H, br), 13.18–13.59 (1H, br).

例195：化合物番号195の化合物の製造

(1) 4-ブロモ-2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン [ $\alpha$ -ブロモ-ジピバロイルメタン]

2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン (ジピバロイルメタン; 1.00 g, 5.42 mmol) を四塩化炭素 (10 mL) に溶かし、N-ブロモスクシンイミド (965.8 mg, 5.42 mmol) を加え、2時間加熱還流した。冷却後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去して、標題化合物の白色結晶 (1.42 g, 定量的) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (18H, s), 5.67 (1H, s).

以下の実施例において例195(1)の方法が引用されている場合、プロモ化剤としては、N-ブロモスクシンイミドを用いた。また、反応溶媒としては、四塩化炭素等の溶媒を用いた。

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール

4-ブロモ-2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン ( $\alpha$ -ブロモ-ジピバロイルメタン; 1.42 g, 5.40 mmol)、チオウレア (451.8 mg, 5.94 mmol)、エタノール (15 mL) の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にかけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化 (ジクロロメタン/ヘキサン) して標題化合物の白色結晶 (1.23 g, 94.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (9H, s), 1.29 (9H, s), 5.03 (2H, s).

(3) 5-クロロ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号195)

5-クロロサリチル酸 (143.6 mg, 0.83 mmol)、2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール (200.0 mg, 0.83 mmol)、三塩化リン (40  $\mu$ l, 0.46 mmol)、クロロベンゼン (4 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製して標題化合物の白色粉末 (159.1 mg, 48.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J=9.0, 2.$

7 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.52 (2H, br).  
 以下の実施例において例195(3)の方法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、三塩化リンを用いた。また、反応溶媒としては、モノクロロベンゼン、トルエン等の溶媒を用いた。

例196：化合物番号196の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール(例195(2)の化合物)を用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.94 (1H, d, J=8, 7 Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.85 (1H, d, J=2.1 Hz), 10.51 (2H, br).

例197：化合物番号197の化合物の製造

原料として、ピバロイル酢酸 エチルエステルを用いて例195(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.7% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブロモ-ピバロイル酢酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28 (9H, s), 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.24 (1H, s).

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.43 (9H, s), 4.24 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.18 (2H, s).

(3) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号197)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.

4.4 (9H, s), 4.27 (2H, q,  $J=6.9$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11.80 (1H, br), 12.12 (1H, br).

例198：化合物番号198の化合物の製造

(1) 2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール  
2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール (例181 (1) の化合物; 0.87 g, 5.6 mmol) を四塩化炭素 (9 mL) に溶かし、N-ブロモスクシンイミド (1.00 g, 5.6 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にヘキサンを加え、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1) で精製して標題化合物の黄灰色粉末 (1.23 g, 93.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (9H, s), 4.81 (2H, br s).

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール

2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール (0.10 g, 0.42 mmol)、ピペリジン (0.1 mL)、炭酸カリウム (0.20 g)、アセトニトリル (4 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1) で精製して標題化合物の黄色結晶 (80.7 mg, 79.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (9H, s), 1.64 (4H, t,  $J=5.7$  Hz), 1.71-1.77 (2H, m), 2.35 (2H, br s), 2.99 (2H, br s), 4.68 (2H, s).

以下の実施例において例198 (2) の製造法が引用されている場合、塩基としては、炭酸ナトリウム等の塩基を用いた。また、反応溶媒としては、アセトニト

リル等の溶媒を用いた。

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール-2-イル}ベンズアミド

アルゴン雰囲気下、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸 (90.3 mg, 0.35 mmol)、2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール (80.7 mg, 0.34 mmol)、ピリジン (0.1 mL)、テトラヒドロフラン (3 mL) の混合物にオキシ塩化リン (46  $\mu$ l, 0.50 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を2 N塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製して標題化合物の粗生成物 (84.3 mg) を得た。

以下の実施例において例198 (3) の製造法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リンを用いた。塩基としては、ピリジンを用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いた。

(4) 5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号198)

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール-2-イル}ベンズアミド (粗生成物, 84.3 mg) をエタノール (3 mL) に溶かし、2規定水酸化ナトリウム溶液 (0.1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1) で精製して標題化合物の白色粉末 (54.1 mg, 36.3% ; 2工程) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.56 (2H, br s),